



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

# TRABAJO DE FIN DE GRADO

---

## GRADO EN FISIOTERAPIA

### **“Revisión bibliográfica sobre las hipótesis etiopatogénicas de la fibromialgia”**

*A literature review of the etiopathogenesis hypotheses of  
fibromyalgia.*

*Revisión bibliográfica sobre as hipóteses etiopatóxenas da  
fibromialxia.*



Facultade de  
Fisioterapia

**Estudiante:** Dña. Virginia Blanco Dovale

**Directora:** Dra. Beatriz Rodríguez Romero

**Convocatoria:** septiembre 2021

## **ÍNDICE**

<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>4</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	<b>4</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>4</b>
<b>ÍNDICE DE ACRÓNIMOS/ABREVIATURAS</b>	<b>5</b>
<b>1. Resumen</b>	<b>7</b>
<b>1. Abstrac</b>	<b>8</b>
<b>1. Resumo</b>	<b>9</b>
<b>2. Introducción</b>	<b>10</b>
2.1. Tipo de trabajo	10
2.2. Motivación personal	10
<b>3. Contextualización</b>	<b>11</b>
3.1. Antecedentes	11
3.1.1. Definición y características clínicas	13
3.1.2. Prevalencia, carga global de la enfermedad y datos socioeconómicos	14
3.1.3. Clasificación	17
3.1.4. Criterios diagnósticos: evolución y actualización	18
3.1.5. Etiopatogenia	20
3.1.6. Papel de la fisioterapia en el abordaje de la FM	22
3.2. Justificación del trabajo	23
<b>4. Objetivos</b>	<b>24</b>
4.1. Pregunta de investigación	24
4.2. Objetivos	25
4.2.1. Generales	25
4.2.2. Específicos	25
<b>5. Material y método</b>	<b>25</b>
5.1. Fecha de la revisión y bases de datos	25
5.2. Criterios de selección	26
5.3. Estrategia de búsqueda	26
5.3.1. Búsqueda de revisiones sistemáticas	27
5.3.2. Cochrane Library Plus	27
5.3.3. PubMed	29
5.3.4. Web Of Science	30
5.3.5. Scopus	30
5.3.6. CINAHL	31
5.4. Gestión de la bibliografía localizada	32
5.5. Selección de artículos	32
5.6. Variables de estudio	33

<b>5.7. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios</b>	<b>34</b>
<b>6. Resultados</b>	<b>34</b>
6.1. Evaluación de la calidad metodológica	34
6.2. Resumen de los artículos	35
6.3. Características de los estudios y tipos de estudios	35
6.3.1. Características de los estudios de revisión sistemática	36
6.3.2. Características de los estudios de revisión sistemática con metaanálisis	37
6.3.3. Características de los estudios de metaanálisis	38
6.3.4. Características de los estudios de revisión	38
6.4. Características de los participantes	39
6.5. Condición experimental y procedimientos empleados	40
6.6. Resultados obtenidos	42
6.6.1. Resultados relativos a la evidencia científica que respalda las hipótesis sobre la presencia de sensibilización central y los déficits en los mecanismos inhibitorios endógenos del dolor en pacientes con FM	42
6.6.2. Resultados relativos a la evidencia científica que respalda las hipótesis sobre la presencia de mecanismos periféricos para explicar las disfunciones en el sistema musculoesquelético de los sujetos con FM	44
6.6.3. Resultados relativos a la evidencia científica que respalda las hipótesis que explican las alteraciones del sistema endocrino	44
6.6.4. Resultados relativos a la evidencia científica que respalda las hipótesis para explicar las disfunciones en el sistema inmune	45
6.6.5. Resultados relativos a la evidencia científica que respalda las hipótesis sobre la presencia de mecanismos asociados al estrés y factores ambientales como contribuidores a la aparición o perpetuación de los síntomas	47
6.6.6. Resultados relativos a la evidencia científica que respalda las hipótesis sobre el papel de los factores genéticos en la etiopatogenia de la FM	47
<b>7. Discusión</b>	<b>49</b>
7.1. Resumen sobre las principales características y tipos de estudios	49
7.2. Resumen sobre las características de los participantes	50
7.3. Resumen sobre la condición experimental y procedimientos empleados	51
7.4. Resumen sobre las hipótesis etiopatogénicas de la FM	51
7.5. Limitaciones del trabajo y recomendaciones	56
7.5.1. Limitaciones del trabajo	56
7.5.2. Implicaciones para la práctica clínica	56
7.5.3. Implicaciones para la investigación	56
<b>8. Conclusiones</b>	<b>57</b>
<b>9. Bibliografía</b>	<b>58</b>
<b>10. Anexos</b>	<b>65</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Clasificación del dolor crónico según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) (8)</i>	12
<i>Figura 2. Categorización de la FM según la clasificación CIE-11 (7)</i>	12
<i>Figura 3. Prevalencia de la FM en el mundo. Tomada del estudio de Cabo-Meseguer et al. 2017 (10).</i>	16
<i>Figura 4. Reperesentación de los 18 puntos sensibles empleados para el diagnóstico de la FM según el ACR (18).</i>	18
<i>Figura 5. Ítems de las escalas WPI y SS, empleadas para el diagnóstico de la FM.</i>	19
<i>Figura 6. Diagrama de selección de artículos.</i>	33

## ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Resultados de la búsqueda en la base de datos Cochrane Library Plus.</i>	27
<i>Tabla 2. Criterios de búsqueda y resultados en la base de datos PubMed.</i>	29
<i>Tabla 3. Criterios de búsqueda y resultados en la base de datos Web of Science.</i>	30
<i>Tabla 4. Criterios de búsqueda y resultados en la base de datos Scopus.</i>	31
<i>Tabla 5. Criterios de búsqueda y resultados en la base de datos CINAHL.</i>	31
<i>Tabla 6. Variables de estudio.</i>	33
<i>Tabla 7. Evaluación de la calidad metodológica.</i>	34

## ANEXOS

<i>Anexo 1. Resumen de las revisiones sistemáticas y/o metaanálisis analizadas</i>	65
--	----

## ÍNDICE DE ACRÓNIMOS/ABREVIATURAS

FM	Fibromialgia
OMS	Organización Mundial de la Salud
CIE	Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y otros Problemas de Salud
IASP	Asociación Internacional para el Estudio del Dolor
DCG	Dolor Crónico Generalizado
ATM	Articulación temporomandibular
EPISER	Estudio de prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España
EPIDOR	Estudio epidemiológico del Dolor en las consultas externas de reumatología españolas
EPIFFAC	Estudio de impacto familiar y laboral de la fibromialgia entre la población española
EE. UU.	Estados Unidos
SER	Sociedad Española de Reumatología
ACR	American College of Rheumatology
WPI	Índice de Dolor Generalizado
SS	Escala de Gravedad de los Síntomas
APS	Sociedad Estadounidense del Dolor
AAPT	Criterios de la Taxonomía del Dolor
FAS 2019 modCr	Criterios modificados de Fibromyalgia Assessment Status 2019
HPA	Eje Hipotalámico-Pituitario-Suprarrenal
HHA	Eje Hipotálamo-Hipofiso-Adrenal
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
EULAR	European League Against Rheumatism
TENS	Transcutaneous electrical nerve stimulation
JCR	Journal Citation Reports
SJR	SCImago Journal Ran
Q	Cuartil

FI	Factor de Impacto
SFC	Síndrome de Fatiga Crónica
CDC	Centro Internacional de Control de Enfermedades
VBM	Morfometría basada en el Vóxel
SFP	Patología de Fibras Pequeñas
GWAS	Estudio de Asociación de Todo el Genoma
CNV	Análisis de Variantes de Número de Copias
IL	Interleucina
CMI	Inmunidad Mediada por Células
CIRS	Sistema Inmunorregulador Compensatorio
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico
GM	Materia Gris
mPFC	Corteza prefrontal medial
dPCC	Corteza cingulada posterior dorsal
EMT	Estimulación Magnética Transcraneal
DMN	Red de Modo Predeterminado
ACC	Corteza Cingulada Anterior
PCC	Corteza Cingulada Posterior
COMT	Catecol-O-metil transferasa
LCR	Líquido Cefalorraquídeo

## 1. Resumen

**INTRODUCCIÓN:** la fibromialgia (FM) es una patología cuyo principal síntoma es la aparición de dolor generalizado, con hiperalgesia y alodinia, entre otros. Se estima que en la población general la prevalencia mundial media de la FM es del 2,7%, siendo más prevalente en mujeres que en hombres. La etiopatogenia de la FM todavía no está clara, aunque suscita un gran interés científico. Actualmente se plantean múltiples hipótesis etiopatogénicas que indican la combinación e interacción de diversos factores.

**OBJETIVO:** el objetivo principal de esta revisión bibliográfica es conocer la evidencia científica sobre cuáles son las hipótesis etiopatogénicas que explican las disfunciones presentes en pacientes con FM.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** la búsqueda se realizó en las bases de datos Cochrane Library Plus, PubMed, Web of Science, Scopus y CINAHL, entre los meses de abril y mayo de 2021. Como criterios de inclusión se establecieron: escritos en inglés y español; revisiones sistemáticas, metaanálisis y revisiones narrativas; realizados en humanos; en pacientes diagnosticados de FM; publicados en los últimos 5 años; y que investigasen la etiología y disfunciones de los pacientes con FM.

**RESULTADOS:** se seleccionaron un total de 12 artículos: 3 revisiones sistemáticas, 4 revisiones sistemáticas con metaanálisis, 2 metaanálisis y 3 artículos de revisión. Las hipótesis etiopatogénicas más investigadas fueron: (i) la presencia de diversas alteraciones en la materia gris (2 artículos); (ii) sobre la patología de fibras pequeñas (2); (iii) las alteraciones en vitaminas y minerales en plasma o suero (2); (iv) las alteraciones del sistema inmune (3); (v) la relación con factores de estrés (2); (vi) y, la relación entre diversos factores genéticos y la FM (2).

**CONCLUSIONES:** los estudios analizados muestran evidencia alta para confirmar la relación entre la FM y múltiples hipótesis etiopatogénicas: sensibilización central, disfunciones a nivel periférico, alteraciones en el sistema endocrino, alteraciones en el sistema inmune, influencia de los factores de estrés ambiental y alteraciones genéticas. No obstante, muchas de estas líneas de investigación siguen abiertas, por lo que siguen siendo necesarios más estudios que las respalden.

**PALABRAS CLAVE:** Fibromialgia, fisiopatología, etiopatogenia.

## 1. Abstrac

**INTRODCUTION:** fibromyalgia (FM) is a pathology whose main symptom is the appearance of generalized pain, with hyperalgesia and allodynia, among others. It is estimated that in the general population the average global prevalence of FM is 2.7%, being more prevalent in women than in men. The etiopathogenesis of FM is still unclear, although it raises great scientific interest. Currently, multiple etiopathogenic hypotheses are proposed which indicate the combination and interaction of various factors.

**OBJECTIVE:** the main objective of this literature review is to know the scientific evidence on which are the etiopathogenic hypotheses that explain the dysfunctions present in patients with FM.

**MATERIALS AND METHODS:** the search was conducted in the Cochrane Library Plus, PubMed, Web of Science, Scopus and CINAHL databases, between the months of April and May 2021. Inclusion criteria were established: written in English and Spanish; systematic reviews, meta-analyses and narrative reviews; performed on humans; in patients diagnosed with FM; published in the last 5 years; and to investigate the etiology and dysfunctions of patients with FM.

**RESULTS:** a total of 12 articles were selected: 3 systematic reviews, 4 systematic reviews with meta-analyses, 2 meta-analyses and 3 review articles. The most investigated etiopathogenic hypotheses were: (i) the presence of various alterations in the gray matter (2 articles); (ii) on the pathology of small fibres (2); (iii) alterations in vitamins and minerals in plasma or serum (2); (iv) alterations of the immune system (3); (v) the relationship with stressors (2); (vi) and, the relationship between various genetic factors and FM (2).

**CONCLUSIONS:** the studies analyzed show high evidence to confirm the relationship between FM and multiple etiopathogenic hypotheses: central sensitization, dysfunctions at the peripheral level, alterations in the endocrine system, alterations in the immune system, influence of environmental stressors and genetic alterations. However, many of these lines of research are still open, so more studies are still needed to support them.

**KEY WORDS:** Fibromyalgia, pathophysiology, etiopathogenesis.



## 1. Resumo

**INTRODUCCIÓN:** a fibromialxia (FM) é unha patoloxía cuxo principal síntoma é a aparición de dor xeneralizada, con hiperalxesia e alodinia, entre outros. Estímase que na poboación xeral a prevalencia mundial media da FM é do 2,7%, sendo máis prevalecente en mulleres que en homes. A etiopatoxénese da FM aínda non está clara, aínda que suscita un gran interese científico. Actualmente expóñense múltiples hipóteses etiopatóxenas que indican a combinación e interacción de diversos factores.

**OBXECTIVO:** O obxectivo principal desta revisión bibliográfica é coñecer a evicendia científica sobre cales son as hipótesis etiopatóxenas que explican as disfuncións presentes en pacientes con FM.

**MATERIAL E MÉTODOS:** a procura realizouse nas bases de datos Cochrane Library Plus, PubMed, Web of Science, Scopus e CINAHL, entre os meses de abril e maio de 2021. Como criterios de inclusión establecéronse: escritos en inglés e español; revisións sistemáticas, metaanálisis, revisión narrativas; realizados en humanos; realizados en pacientes diagnosticados de FM; publicados nos últimos 5 anos; e que investigasen a etioloxía e disfuncións dos pacientes con FM.

**RESULTADOS:** seleccionáronse un total de 12 artigos: 3 revisións sistemáticas, 4 revisións sistemáticas con metaanálisis, 2 metaanálisis e 3 artigos de revisión. As hipóteses etiopatóxenas máis investigadas foron: (i) a presenza de diversas alteracións na materia gris (2 artigos); (ii) sobre a patoloxía de fibras pequenas (2); (iii) as alteracións en vitaminas e minerais en plasma ou soro (2); (iv) alteracións do sistema inmune (3); (v) a relación con factores de estrés (2); (vi) e, a relación entre diversos factores xenéticos e a FM (2).

**CONCLUSIÓN:** os estudos analizados mostran evidencia alta para confirmar a relación entre a FM e as múltiples hipóteses etiopatóxenas: sensibilización central, disfuncións a nivel periférico, alteracións no sistema endocrino, alteracións no sistema inmune, influencia dos factores de estrés ambiental e alteracións xenéticas. Con todo, moitas destas liñas de investigación seguen abertas, polo que seguen sendo necesarios máis estudos que as apoien.

**PALABRAS CLAVE:** Fibromialxia, fisiopatoloxía, etiopatoxénese.

## **2. Introducción**

### **2.1. Tipo de trabajo**

Este trabajo es una revisión bibliográfica sistemática de la literatura disponible sobre las diferentes hipótesis etiopatogénicas que intentan explicar la fibromialgia (FM).

Una revisión bibliográfica consiste en la realización de una búsqueda detallada sobre toda la información existente con relación a un tema, así como una recopilación y lectura de aquellos documentos de mayor relevancia, con el fin de recopilar aquellos datos más importantes para poder responder a una pregunta de investigación planteada previamente (1,2).

### **2.2. Motivación personal**

Hacía ya algún tiempo que tenía en mente realizar este trabajo fin de grado sobre la FM, pese a no saber cómo orientar el tema final hasta que pude debatirlo con la tutora. Inicialmente, lo que me ha llevado a tomar la decisión de revisar la literatura sobre esta patología fue el reciente diagnóstico de FM en dos familiares muy cercanas, por lo que desde ese momento ha crecido mi interés por el tema, pues hasta entonces era completamente desconocida para mí.

Además, al tratarse de una gran incógnita en el ámbito sanitario y ser un proceso de dolor crónico muy incapacitante en los dos casos que conozco, me motivó el poder dedicar una parte de mi tiempo de estudio a informarme sobre todos los aspectos relativos a la FM. Este TFG me brinda la oportunidad de conocer el tema en profundidad para así poder aportar mi granito de arena a la gente que sufre esta patología, y muy especialmente a mi familia.

No obstante, decidí enfocarlo hacia las diferentes hipótesis etiopatogénicas, debido a que tiene una etiología con muchas líneas de investigación abiertas, aunque ninguna clara, por lo que considero interesante documentarme sobre aquellos aspectos más desconocidos de la FM. Asimismo, estaría contribuyendo a que aquellas personas interesadas en leer mi TFG encuentren una actualización sobre las posibles hipótesis que se plantean actualmente para explicar qué disfunciones están detrás de esta patología, puesto que todavía hay un gran desconocimiento sobre esta enfermedad tanto en los pacientes que la sufren como en la población general.

Por otra parte, un aspecto que me ha empujado a la elección de este tema es que se trata de un síndrome de dolor crónico, y considero que este tipo de afecciones han recibido una menor carga a lo largo de la carrera, y al mismo tiempo han sido el subgrupo de pacientes que menos oportunidad he tenido de tratar durante las estancias clínicas. Por lo tanto, he visto la oportunidad de profundizar no solo en la FM, sino también en las bases del dolor crónico.

Por último, al ser una enfermedad muy incomprendida por la sociedad me gustaría poder ayudar a darle visibilidad, pues mucha gente no cree que esta patología exista y piensan que los pacientes diagnosticados de fibromialgia se quejan falsamente de tener dolor en todo el cuerpo como medio para conseguir, por ejemplo, bajas laborales permanentes.

### 3. Contextualización

#### 3.1. Antecedentes

En el año 1904 el neurólogo británico William Gowers empleó el término “fibrositis” para describir aquellos síntomas que actualmente se conocen como fibromialgia. En 1968, Traut describió el vínculo de dicha patología con el sexo femenino y algunas de las manifestaciones clínicas que conocemos actualmente (3); y Smythe, en 1972, fue quien describió esta patología como un dolor generalizado y con múltiples puntos sensibles (3,4). Pero no fue hasta el año 1976 cuando se comenzó a emplear la nomenclatura actual de “fibromialgia”, a la que Hensch dio nombre (3–5). Sin embargo, la FM no es reconocida como enfermedad por la Organización Mundial de la Salud (OMS) hasta el año 1992 (6). Asimismo, en el año 2000 Yunus (3) acuña la FM en el grupo de síndromes de sensibilización central (3). Y, más recientemente, con motivo de la nueva actualización de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y otros Problemas de Salud (CIE-11), y tal y como se muestra en la *Figura 1* (7), se incluye dentro de la categoría *Chronic Widespread Pain*; que a su vez forma parte de una categoría superior denominada como *Chronic Primary Pain* (7).

De esta manera, si buscamos Fibromialgia en la clasificación de la CIE-11, esta aparece bajo la categoría de dolor crónico primario (nivel 1), y la subcategoría de *dolor crónico generalizado (DCG)* (nivel 2) *Figura 2* (7).

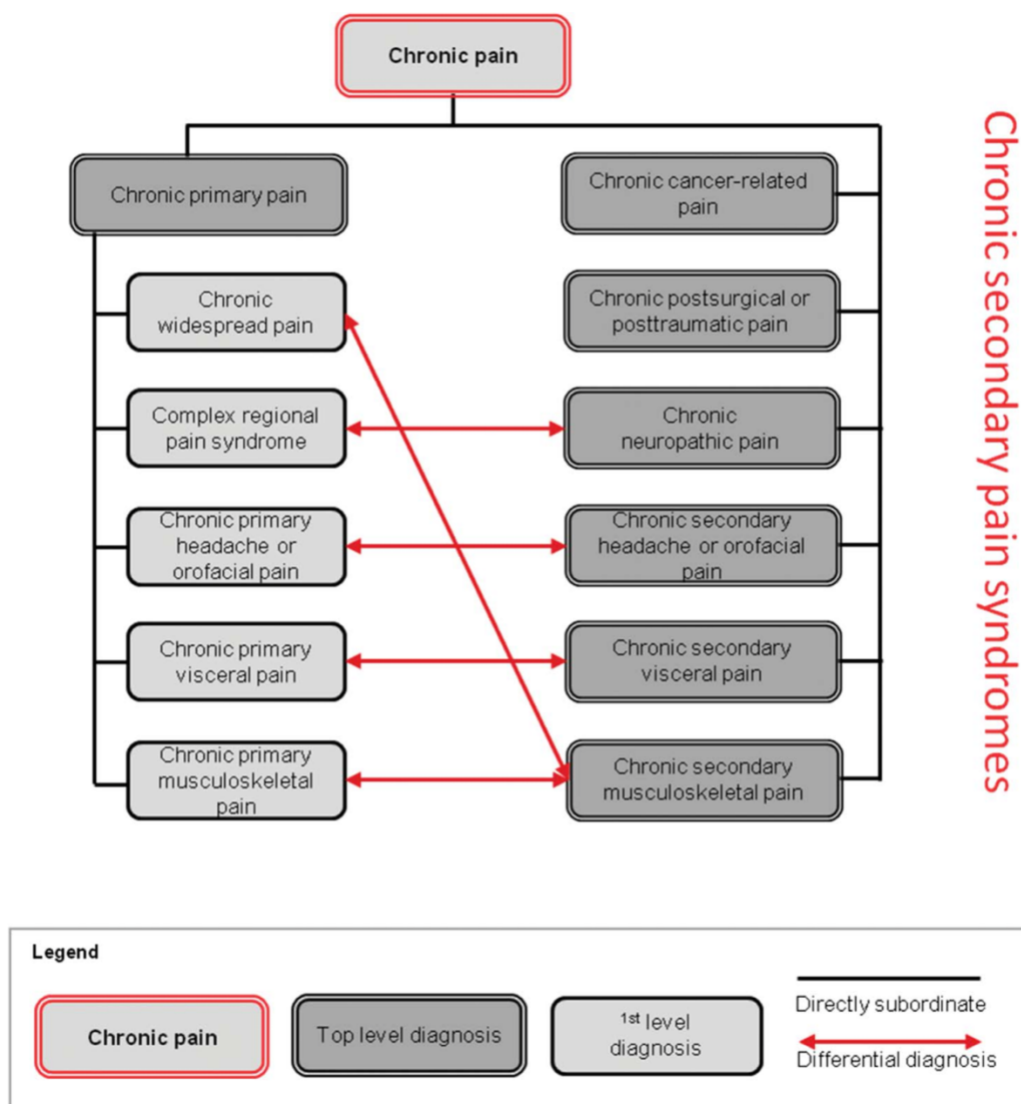


Figura 1. Clasificación del dolor crónico según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) (8)

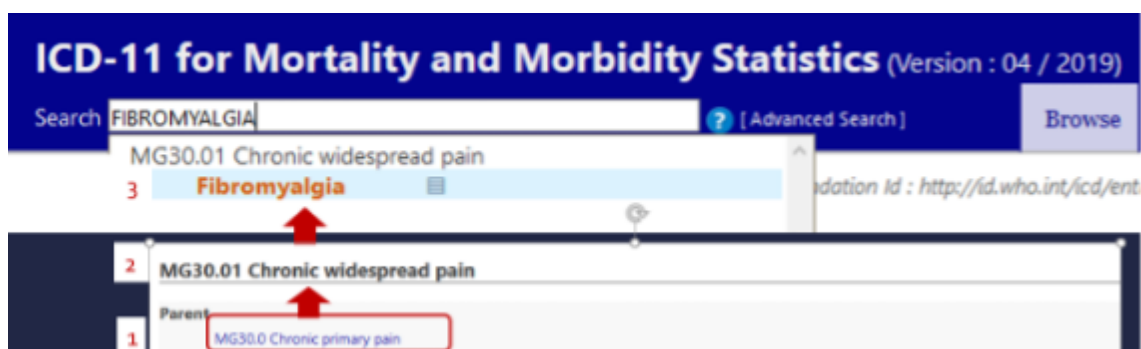


Figura 2. Categorización de la FM según la clasificación CIE-11 (7)

### 3.1.1. Definición y características clínicas

La FM es una condición compleja cuya principal sintomatología es la aparición de dolor generalizado, con hiperalgesia y alodinia, que va asociado a otros síntomas como rigidez difusa, cansancio, sueño no reparador, cefalea y alteraciones cognitivas, digestivas y sensoriales, entre otras (9,10). La FM representaría el extremo final del espectro de síndromes de DCG (11). No obstante, los pacientes que desarrollan FM no solo tienen dolor generalizado, sino que además tienen múltiples disfunciones a nivel biológico, psicológico y comportamental (5,12).

La sintomatología de la FM puede dividirse en **rasgos cardinales** que son:

- El **dolor**, como síntoma principal. En los pacientes con FM es muy común la presencia de dolor en forma de *alodinia* (percepción del dolor producido por un estímulo que habitualmente sería indoloro) e *hiperalgesia* (respuesta al dolor exagerada frente a un estímulo que en condiciones normales ya es doloroso). Estos pacientes pueden describir el dolor de múltiples maneras (como profundo en los músculos, en combinación con síntomas de carácter neuropático como quemazón, parestesias, hormigueo, etc.). Asimismo, el dolor suele instaurarse de forma lenta o insidiosa tras un trauma físico o mental (5,9,13).
- La **fatiga** es otro síntoma relevante. Puede ser física o mental, y va desde el cansancio leve a una fatiga extrema y crónica (5,9,13).
- Los **trastornos en el sueño**, que pueden variar desde la presencia de un sueño no reparador al insomnio (5,9,13).
- Por otro lado, están las llamadas “**otras características comunes**” en las que se engloban una gran cantidad de manifestaciones clínicas que afectan a los diversos sistemas. Entre estas cabe destacar las alteraciones de la memoria y la disfunción cognitiva, como por ejemplo la dificultad para concentrarse y la falta de atención; y la presencia de alteraciones psiquiátricas como la **ansiedad** y la **depresión** (5,9,13).

Los pacientes con FM pueden referir, además:

- La aparición de **diversos síntomas somáticos** como dolores de cabeza, parestesias, mareos, vértigos, dolor mandibular, rigidez matutina, calambres en las piernas, síndrome de la articulación temporomandibular (ATM) (5,9,13).
- La presencia de alteraciones genitourinarias, estreñimiento, diarrea, náuseas, hinchazón abdominal (5,9,13).

- Sequedad en la boca y ojos, visión borrosa (5,9,13).
- Enfermedad de Raynaud e hipersensibilidad a estímulos externos, como pueden ser la luz, olores, sonidos y/o sensibilidad química (5,9,13).
- A pesar de ser menos frecuentes, algunos pacientes presentan dolor en las piernas con la necesidad de moverlas constantemente (*síndrome de piernas inquietas*), así como sensación de falta de equilibrio tras pasar un largo tiempo de pie (13).

Algunas de las enfermedades comórbidas a la FM más comunes son el Síndrome de Fatiga Crónica y el Síndrome de Colon Irritable (12).

### **3.1.2. Prevalencia, carga global de la enfermedad y datos socioeconómicos**

Se estima que en la población general la prevalencia mundial media de la FM es del 2,7%. La prevalencia en mujeres es del 4,2% y del 1,4% en hombres, con una ratio de 3:1 (mujer:hombre) (14).

Además, se ha observado que en hombres la prevalencia es mayor entre los 30-50 años, mientras que en mujeres aumenta constantemente con la edad (14).

Por otro lado, también se ha estudiado en relación con el nivel educativo y socioeconómico, concluyendo que la prevalencia es mayor en personas con bajo nivel educativo y socioeconómico (14).

La *Figura 3* muestra datos generales de la prevalencia de la FM a nivel mundial (10).

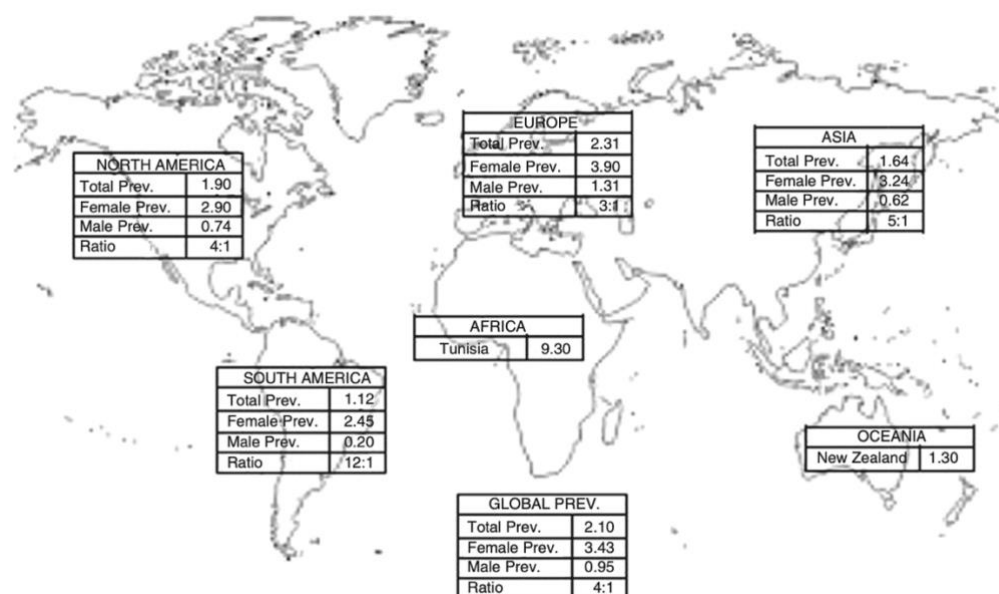
En España, según el estudio EPISER (Estudio de prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España), la FM afecta al 2,4% de la población española, siendo la patología que cuenta con unos niveles más elevados de deterioro en la calidad de vida tanto a nivel social, como familiar, emocional y de salud. La relación mujer/hombre es muy diferente a la expuesta en la prevalencia a nivel global, pues en España padecen FM el 4,2% de las mujeres frente al 0,2% de los hombres, dando lugar a una relación por género de 21:1. En cuanto a la edad, la mayor prevalencia se encuentra entre los 40 y 49 años. En este estudio también se describe que la prevalencia es mayor en el caso de pacientes con bajo nivel sociocultural, en aquellos que proceden de las zonas rurales y, posiblemente, en mujeres con problemas de obesidad (10).

También en España, el estudio EPIDOR (Estudio epidemiológico del dolor en las consultas externas de reumatología españolas) encuentra una prevalencia de FM del 12,2% y una proporción mujer/hombre de 7:1 coincidiendo con el EPISER en que la prevalencia es mayor en aquellas personas con un nivel cultural menor. No obstante, se ha evidenciado una diferencia entre ambos estudios en relación con la mayor prevalencia en zonas urbanas vs rurales, pues el estudio EPIDOR concluye que es mayor en zonas urbanas (10).

En el estudio de EPIFFAC (Estudio de impacto familiar y laboral de la FM entre la población española) se observó que el 84% de los pacientes con FM tienen, además, una o más patologías comórbidas: 67% tiene enfermedades musculoesqueléticas, 35% alteraciones psicológicas, 27% afecciones gastrointestinales, 24% trastornos cardiovasculares y 19% alteraciones endocrinas (14).

En Europa la prevalencia media es del 2,3%. Según el estudio de Branco et al. la mayor prevalencia se corresponde con Alemania e Italia, y la más baja a Francia y Portugal; pero si se revisa en relación con la comorbilidad de fatiga crónica, Francia y España pasarían a ser los países con menor prevalencia, mientras que Alemania, Portugal e Italia quedarían con los peores datos (10).

En el caso de los países pertenecientes al continente americano, en Estados Unidos (EEUU) la prevalencia de la FM es de aproximadamente el 2%, siendo mayor en mujeres que en hombres, y en mujeres de 50 a 59 años. Además, al igual que en los estudios relativos a la prevalencia en España, se ha observado que la FM se asocia con un menor nivel educativo e ingresos. En el caso de Canadá la prevalencia es de 3,3% y en América del Sur del 1,1% (10).



*Figura 3. Prevalencia de la FM en el mundo. Tomada del estudio de Cabo-Meseguer et al. 2017 (10).*

Esta patología tiene además un gran impacto en la **calidad de vida** del paciente tanto en el ámbito familiar, como laboral y social en las personas que la padecen (15,16).

Los enfermos con FM exponen un gran impacto de la enfermedad en su capacidad física, a nivel intelectual, en el estado de ánimo, en las relaciones sociales, a nivel profesional y en su salud mental. Adicionalmente, aquellos pacientes empleados en el hogar presentan peor calidad de vida y estado de salud que los que tienen un trabajo externo a su domicilio. De igual modo, la calidad de vida disminuye en los enfermos que presentan otras patologías crónicas (16).

En cuanto a las consecuencias de la enfermedad en el ámbito familiar, cabe destacar que, generalmente, los pacientes con FM presentan evidentes dificultades para la realización de las labores del hogar. Asimismo, suelen presentar problemas en sus relaciones sexuales, sufren cambios en el tiempo de ocio, pues no pueden realizar todos los planes familiares y, desde una visión afectiva, se puede producir ruptura familiar. (15,16).

Del mismo modo, es de gran relevancia el **impacto económico** que la FM tiene actualmente en la sociedad. En España, según el documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER), el coste medio por paciente al año es de unos 11.629€, suponiendo un coste total aproximado de 13 millones de euros al año (10).



Igualmente, a causa de la enfermedad se ocasionan reducciones de los ingresos por la inactividad laboral e incrementa los gastos en el domicilio relacionados con la enfermedad (15,16).

Por otra parte, laboralmente influye en gran medida, ya que la mitad de las personas con FM tienen que optar por una baja laboral ocasional o incluso permanente. Además, algunos pacientes se ven obligados a cambiar de residencia como consecuencia de su enfermedad (15).

Además, los pacientes con FM deben afrontar la escasa ayuda por parte del entorno sanitario, pues el diagnóstico de esta patología suele ser muy lento y en ocasiones deciden recurrir a la sanidad privada para ser diagnosticados y tratados (15).

Por último, al tratarse de una patología no reconocida en muchos ámbitos, los pacientes presentan problemas para poder solicitar una invalidez, teniendo que recurrir a la vía judicial (15).

### 3.1.3. Clasificación

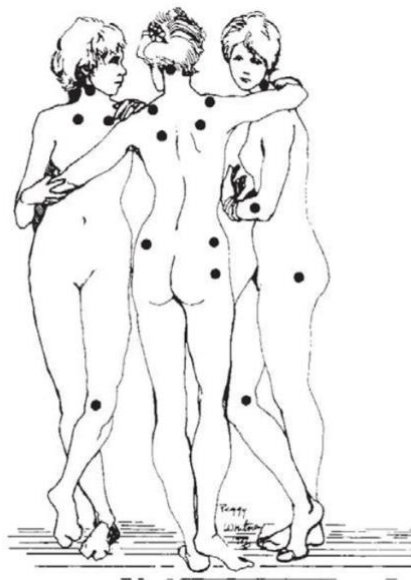
La heterogeneidad de los pacientes con FM implica que no todos se presenten y evolucionen de la misma manera, y de ahí que hayan surgido **varias propuestas de subclasificación** de estos pacientes, aunque la de Giesecke et al. (17) es la que cuenta con mayor respaldo científico y clínico. Estos autores recomiendan clasificar la FM en 3 grupos, según (I) estén asociados a depresión, (II) exista un importante trastorno funcional somatomorfo o (III) no tengan alteraciones psicopatológicas; lo que permite homogeneizar grupos de enfermos con características similares y posibles enfoques terapéuticos comunes (17).

Según la clasificación de Giesecke et al. los subgrupos de FM serían los siguientes:

- En el **grupo 1**, *FM típica*, se encuentran aquellos pacientes que presentan depresión o ansiedad moderada, catastrofización moderada, un moderado control del dolor y aumento moderado de la sensibilidad a la presión.
- En el **grupo 2**, *FM común en entornos de atención terciaria*, están aquellos cuya sensibilidad al dolor es muy elevada, con alta catastrofización, altos niveles de depresión y/o ansiedad y bajo control sobre el dolor.
- El **grupo 3**, *presentación neurobiológica de la FM*, lo forman aquellos pacientes con sensibilidad al dolor muy elevada, baja depresión o ansiedad, baja catastrofización y elevado control sobre el dolor (17).

### 3.1.4. Criterios diagnósticos: evolución y actualización

En **1990**, el American College of Rheumatology (ACR) publicó los criterios de clasificación de la FM basados en un examen de puntos dolorosos que requerían la evaluación por parte de especialistas. La FM fue descrita como el algia presente durante al menos 3 meses, que cursa con dolor a la palpación (sensibilidad) en al menos 11 de 18 puntos gatillo y dolor generalizado (en los 4 cuadrantes del cuerpo, en la región axial y en ambos hemicuerpos, por encima y debajo de la cintura) (12,13).



*Figura 4. Reperesentación de los 18 puntos sensibles empleados para el diagnóstico de la FM según el ACR (18).*

Aunque los criterios del ACR de 1990 demostraron tener una sensibilidad del 88,4% y una especificidad del 81,1% para la realización de un diagnóstico diferencial de la FM frente a otras patologías de origen reumático; también demostraron tener algunas limitaciones. Entre ellas la dificultad de aplicar la presión estipulada en la valoración en el ámbito de la Atención Primaria, así como la no consideración de algunos síntomas de gran importancia. Pese a las limitaciones de aplicabilidad clínica de estos criterios, no fueron revisados hasta el año 2010 (18).

Así, en el **2010** el ACR actualizó los criterios de diagnóstico de la FM basándose en el uso de una escala para el dolor, el *Índice de Dolor Generalizado* (WPI) para señalar las zonas de dolor en la última semana (puntuación entre 0 y 19); y otra de severidad de los síntomas, la *Escala de Severidad de los Síntomas* (SS) para indicar el nivel de gravedad de 3 síntomas (fatiga, despertar cansado y síntomas cognitivos) más la severidad de los síntomas somáticos en general (puntuación de 0 a 12) (18).

## Revisión bibliográfica sobre las hipótesis etiopatogénicas de la fibromialgia.

A partir de esta revisión, se consideró que la FM podía ser diagnosticada si se cumplían los siguientes criterios:

- No presentar ningún otro trastorno que explique el dolor.
- Los síntomas han estado presentes en un nivel similar durante al menos 3 meses.
- *Índice de Dolor Generalizado (WPI)  $\geq 7$  y puntuación de la Escala de Severidad de los Síntomas (SS)  $\geq 5$  o WPI de 3-6 y puntuación de SS  $\geq 9$  (19).*

### Nuevos Criterios Diagnósticos Fibromialgia (ACR 2010)

IDG  $\geq 7$  y SS  $\geq 5$  ó  
IDG 3-6 y SS  $\geq 9$   
Síntomas mantenidos con similar nivel los últimos 3 meses.  
No haya otra causa que explique el dolor.

**Índice de Dolor Generalizado IDG = 0-19**

Señale el número de áreas en las que ha tenido dolor en la última semana.

Cintura escapular izda	Nalgas dcha	Pecho (tórax)
Cintura escapular dcha	Pierna superior izda	Abdomen
Brazo superior izdo	Pierna superior dcha	Cuello
Brazo superior dcho	Pierna inferior izda	Esalda superior
Brazo inferior izdo	Pierna inferior dcha	Esalda inferior
Brazo inferior dcho	Mandíbula izda	
Nalgas izda	Mandíbula dcha	

### Índice Severidad de Síntomas SS-1= 0-9

Indique el nivel de severidad de los siguientes síntomas durante la última semana.

0	Ningún problema				
1	De leve a moderado, generalmente intermitente				
2	De moderado a considerable, frecuente y de intensidad moderada				
3	Severo, persistente, generalizado, con interferencia en las actividades diarias				

Fatiga	0	1	2	3
Sueño no reparador	0	1	2	3
Trastornos cognitivos	0	1	2	3

### Índice Severidad de Síntomas SS-2 = 0-3

Señale cuáles de los siguientes síntomas padece habitualmente:  
Sin síntomas = 0; Entre 1 y 10 síntomas, puntúa 1; De 11 a 24 síntomas, puntúa 2; 25 o más, puntúa 3

Dolor muscular	Dolor en la parte alta del abdomen	Convulsiones
Picores	Fatiga/cansancio extremo	Ojo seco
Visión borrosa	S. Intestino irritable	Sequedad bucal
Urticaria	Problemas para pensar o de memoria	Pérdida de apetito
Vómitos	Dolor/ calambres en el abdomen	Erupciones, sarpullido
Dolor de cabeza	Respiración entrecortada	Sensibilidad al sol
Dolor torácico	Pitidos al respirar, sibilancias	Trastornos auditivos
Ansiedad	Fenómeno de Raynaud	Entumecimiento, hormigueo
Mareos	Debilidad muscular	Caída de cabello
Insomnio	Zumbidos en los oídos	Micción frecuente
Depresión	Morrones frecuentes (hematomas)	Micción dolorosa
Estreñimiento	Acidez de estómago	Espasmos vesicales
Diarrea	Aftas orales (úlceras)	Fiebre
Náuseas	Pérdida o cambios en el gusto	

SS1 = \_\_\_\_\_ SS2 = \_\_\_\_\_ IDG = \_\_\_\_\_  
SS = \_\_\_\_\_

Figura 5. Ítems de las escalas WPI y SS, empleadas para el diagnóstico de la FM.

Los criterios revisados del 2010 demostraron una sensibilidad del 96,6% y una especificidad del 91,8% para discernir la FM de otras patologías reumáticas como la artritis u osteoartritis (18). Se consideraron además de gran utilidad para el uso en Atención Primaria por ser fáciles de emplear (20).

Por otro lado, en el año **2016** se realiza una nueva revisión de los criterios diagnósticos previos, incluyendo el dolor crónico generalizado, definido como dolor en al menos cuatro de las cinco regiones, dolor de cabeza, calambres o dolor abdominal y depresión (21).

Según los criterios modificados de 2016, para ser diagnosticado de FM se deben cumplir 3 condiciones:

- *Índice de Dolor Deneralizado* (WPI)  $\geq 7$  y puntuación de la *Escala de Severidad de los Síntomas* (SS)  $\geq 5$  o WPI de 4-6 y puntuación de SS  $\geq 9$ .
- Presencia de dolor generalizado, definido como dolor en 4 de 5 regiones, no incluyendo el mandibular, torácico, ni abdominal.
- Las manifestaciones clínicas han de estar presentes durante al menos 3 meses.

Un diagnóstico de FM es válido independientemente de otros diagnósticos, además no excluye otras enfermedades importantes (22).

Asimismo, en **2019** la Sociedad Estadounidense del Dolor (APS) ha propuesto los criterios de la taxonomía del dolor (AAPT), que consisten en la presencia de dolor en 6 puntos de 9, alteraciones del sueño o fatiga, y dolor en varios sitios acompañado de fatiga o problemas del sueño durante más de 3 meses. Estos nuevos criterios se han denominado como Criterios modificados de Fibromyalgia Assessment Status 2019 (FAS 2019 modCr) (21).

Por último, en el documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) de 2006 sobre FM se hace referencia asimismo a la importancia de realizar un diagnóstico diferencial, pues existen diversas patologías que pueden presentarse con dolor generalizado, fatiga u otras manifestaciones comunes a la FM. Por ello, hay que realizar un buen diagnóstico para evitar confundir la FM con enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, polimiositis...), patologías malignas (metástasis ósea), alteraciones endocrinas (hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, osteomalacia...), patología neuromuscular (neuropatías, esclerosis múltiple...) o síndrome serotoninérgico. No obstante, cualquiera de estas patologías puede aparecer concomitante a la FM, por lo que hay que diferenciar sus manifestaciones clínicas (16).

A pesar de todos los documentos relativos a los criterios diagnósticos, en la actualidad los validados por la ACR son los de 1990 y la actualización del 2010 (18).

### **3.1.5. Etiopatogenia**

Las bases etiopatogénicas de la FM no se conocen con exactitud, pero existen estudios que demuestran cada vez con mayor consistencia que al FM se debe a la combinación e interacción de diferentes factores, tales como: las disfunciones en el procesamiento del dolor (fenómeno de sensibilización central); disfunciones periféricas a nivel muscular; disfunciones en el sistema neuroendocrino e inmunológico; la presencia de

factores estresores externos; la predisposición genética; disfunciones del sistema nervioso autónomo; y, alteraciones del sueño (23).

- Las **alteraciones en el procesamiento del dolor**, lo que se conoce como fenómeno de **sensibilización central** es una de las principales teorías etiopatogénicas de la FM. Se describe como *una respuesta neurosensorial inadecuada y aumentada a estímulos inocuos, con amplificación de la transmisión sináptica nociceptiva en receptores y neurotransmisores en el cuerno posterior de la médula espinal y también en el sistema nervioso central. El resultado final es una mayor excitabilidad neuronal y una inhibición de la respuesta supresora nociceptiva* (24,25).
- Las **disfunciones periféricas a nivel muscular** constituyen el modelo “periférico” de la patogenia de la FM. La evidencia sugiere la existencia de una estimulación sostenida anormal procedente de receptores musculares que podrían contribuir tanto a la sensibilización periférica como central. Esta estimulación anormal podría deberse, a su vez, a diferentes anomalías musculares, tales como, una desregulación vasomotora regional o isquemia a nivel muscular; presencia de *puntos desencadenantes miofasciales*, o presencia de anomalías en las fibras (5,26,27).
- Las **alteraciones neuroendocrinas** también parecen jugar un rol en la etiopatogenia de los pacientes con FM. Algunas de las investigaciones están dirigidas a estudiar los cambios en el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA) fundamental en la respuesta al estrés; así como desórdenes en la función del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HHA) que podrían provocar alteraciones endocrinas en pacientes con FM (5,16).
- Entre las posibles **alteraciones inmunológicas** se plantea que en los pacientes con FM se produce, entre otras disfunciones, un aumento de la concentración de citocinas, receptores solubles, péptidos proinflamatorios, reactantes de fase aguda y anticuerpos (16).
- Los **factores estresores externos** parecen desempeñar un papel predominante en el desencadenamiento de trastornos relacionados con síndromes de sensibilización central, entre los que está incluida la FM. Los “*factores de estrés ambientales*” que han demostrado una asociación temporal con la aparición de la FM u otras patologías como el Síndrome de Fatiga Crónica son: infecciones como el virus de Epstein-Barr o la enfermedad de Lyme; traumas físicos como, por ejemplo, accidentes o cirugías; o estrés emocional significativo que puede ser causado por traumas en la infancia, ansiedad, depresión, etc. (26,28,29).

- La **predisposición genética** está siendo muy estudiada actualmente, ya que existe una gran asociación familiar al riesgo de padecer FM u otros dolores crónicos en comparación con la población general, demostrándose que los familiares de primer grado de individuos con FM tienen un riesgo de desarrollar FM 8,5 veces superior al de la población general (23,30).
- Algunas de las evidencias que indican las **alteraciones del sistema nervioso autónomo** en pacientes con FM afirman que en éstos se produce una hiperactividad persistente del sistema nervioso simpático (pero con una hiporreactividad al estrés) y una hipoactividad del sistema nervioso parasimpático. La desregulación del SNA podría explicar otras características presentes en estos pacientes como un incremento de la hipotensión, disminución de la vasoconstricción, alteraciones en la frecuencia cardíaca y alteraciones en el sueño (5,26,31).
- En cuanto a las **alteraciones del sueño**, entre el dolor y dichas alteraciones existe un ciclo en el que uno puede causar al otro, por lo que la gravedad de uno depende de la gravedad del otro. La evidencia sugiere que las alteraciones del sueño pueden ser tanto causa como consecuencia de esta enfermedad (23,32,33).

### **3.1.6. Papel de la fisioterapia en el abordaje de la FM**

La fisioterapia tiene un papel importante en el abordaje de la FM, tal como se recoge en los diferentes documentos de recomendaciones generales, de consenso y guías de práctica clínica publicadas (34–37).

Hay un acuerdo prácticamente unánime en que el tratamiento de fisioterapia, basado en educación del paciente y en programas de ejercicio terapéutico, es básico en todos los pacientes (34,37).

En la revisión de Ángel García et al. (2016) realizada sobre las recomendaciones que formulan las guías de práctica clínica, destacan que los programas de ejercicio terapéutico obtienen el mayor nivel de evidencia y fuerza de recomendación. Dentro de las recomendaciones que deben hacerse en fisioterapia señalan la realización de un programa de ejercicio aeróbico de baja intensidad durante un tiempo mínimo de 30 minutos y 2-3 veces por semana. Además, debe combinarse con entrenamientos de fuerza muscular y relajación tras la ejecución de estos (36).

Se han publicado un considerable número de revisiones sistemáticas que analizan la eficacia de los programas de ejercicio terapéutico, bien de forma aislada (38–46) o

combinados con otras formas de intervención (47). En su mayoría concluyen que hay evidencia moderada-fuerte de que el ejercicio mejora algunos parámetros de resultado. Las tres opciones principales son: a) ejercicios aeróbicos (evitando alto impacto), b) ejercicios de fortalecimiento, o c) programas mixtos que combinan varias opciones (38–47).

Las recomendaciones revisadas de la European League Against Rheumatism (EULAR) para el manejo de la FM, también incluyen con un nivel de evidencia la y un grado de recomendación A, los ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento (48).

Otras modalidades de fisioterapia empleadas para el tratamiento de esta patología, con diferentes niveles de evidencia, son: balneoterapia, biofeedback, masaje, punción de puntos gatillo, magnetoterapia, o electroestimulación percutánea (TENS) (36,49–51).

### **3.2. Justificación del trabajo**

Estudiar la FM se justifica, en primer lugar, porque es una condición compleja y un concepto en continua evolución. A pesar del intento cada vez mayor de etiquetar esta patología bajo categorías como *dolor crónico primario* y *dolor crónico generalizado*, lo cierto es que los pacientes con FM sufren un variado y elevado número de síntomas, además del dolor generalizado. Esta gran variabilidad en la sintomatología y en las múltiples disfunciones tanto a nivel biológico como psicológico y comportamental justifican la necesidad de profundizar en el conocimiento de la etiopatogenia de este síndrome.

Por otra parte, se trata de un síndrome con una elevada prevalencia en la población general, y aunque los datos epidemiológicos presentan variaciones geográficas, la FM ocurre a nivel mundial. Está evidenciado además el enorme coste socioeconómico que supone tanto en costes directos como indirectos, ya que los primeros son mucho más altos que para los de otras enfermedades; y los indirectos, causados por la carga global de la enfermedad, la invalidez permanente y las pensiones por discapacidad, por citar lo más relevante, suponen el doble que en el resto de la población (16).

Asimismo, ha quedado demostrado que diagnosticar a los pacientes con FM es un proceso difícil, de ahí el por qué encontramos en la literatura diferentes propuestas de criterios diagnósticos que han ido evolucionando a lo largo de los años. Si bien esto es un aspecto positivo porque tal evolución ha intentado ir en concordancia con el avance del conocimiento sobre la patología, también ha provocado confusión acerca de cuáles de los criterios están validados, consensuados y deben ser aplicados para diagnosticar

correctamente la FM. Un mayor conocimiento de la etiopatogenia contribuirá a definir y establecer unos criterios diagnósticos cada vez más robustos.

Por último, se sabe que la etiopatogenia de la FM es debida a la combinación e interacción de diversos factores, por ello actualmente nos encontramos con diversas líneas de investigación abiertas. Esto supone un gran progreso para el tratamiento de la FM, pues cuanto mayor sea la aproximación a la etiopatogenia de la enfermedad, mayor serán los avances en su tratamiento, ya que éste podrá seguir evolucionando en correspondencia con los conocimientos sobre esta patología. Por lo tanto, cualquier avance en el entendimiento de la etiopatogenia ayudará a encontrar el tratamiento más adecuado.

Por todo lo expuesto, se plantea la realización de una revisión bibliográfica con metodología sistemática de la literatura existente sobre las hipótesis etiopatogénicas de la fibromialgia, con el fin de identificar la evidencia que justifica tales hipótesis.

## 4. Objetivos

### 4.1. Pregunta de investigación

La pregunta de investigación a la que se va a dar respuesta con la ejecución de esta revisión bibliográfica es la siguiente: ¿Cuál es la evidencia científica sobre las hipótesis etiopatogénicas actuales de la fibromialgia?

Tras haber comprobado que no existe ninguna revisión sistemática publicada en los últimos 5 años que responda a esta cuestión, la pregunta planteada se rige por la estructura PICO (Paciente, Intervención, Comparación, Resultado):

- Paciente (**P**atient): pacientes diagnosticados de fibromialgia.
- Intervención (**I**ntervention): etiopatogenia de las disfunciones, fundamentalmente a nivel del sistema nervioso, musculoesquelético, endocrino e inmunológico.
- Comparación (**C**omparison): no se establece comparación.
- Resultado (**O**utcome): hipótesis que explican la etiopatogenia de la fibromialgia.



## **4.2. Objetivos**

### **4.2.1. Generales**

- Analizar la evidencia científica más reciente sobre las hipótesis etiopatogénicas que explican las diferentes disfunciones presentes en pacientes con fibromialgia.

### **4.2.2. Específicos**

- Conocer la evidencia científica que respalda las hipótesis sobre la presencia de sensibilización central y los déficits en los mecanismos inhibitorios endógenos del dolor en pacientes con FM, para explicar las disfunciones en su procesamiento.
- Conocer la evidencia científica que respalda las hipótesis sobre la presencia de *mecanismos periféricos*, para explicar las disfunciones en el sistema musculoesquelético.
- Conocer la evidencia científica que respalda las hipótesis que explican las alteraciones del sistema endocrino.
- Conocer la evidencia científica que respalda las hipótesis para explicar las disfunciones en el sistema inmune.
- Conocer la evidencia científica que respalda las hipótesis sobre la presencia de mecanismos asociados al estrés y factores ambientales como contribuidores a la aparición o perpetuación de los síntomas.
- Conocer la evidencia científica que respalda las hipótesis sobre el papel de los factores genéticos en la etiopatogenia de la FM.

## **5. Material y método**

### **5.1. Fecha de la revisión y bases de datos**

Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica se han utilizado las siguientes bases de datos de ciencias de la salud: Cochrane Library Plus, PubMed, Web of Science, Scopus, CINAHL.

La búsqueda fue realizada durante los meses de abril y mayo del año 2021.

## **5.2. Criterios de selección**

### Criterios de inclusión:

- Idiomas: estudios escritos en inglés y español.
- Tipo de estudio: metaanálisis, revisiones sistemáticas, revisiones narrativas.
- Especies: estudios realizados en humanos.
- Tipo de participantes: estudios realizados en pacientes diagnosticados de FM.
- Tipos de intervención: estudios en los que se investiga la etiopatogenia de las diferentes disfunciones (fundamentalmente a nivel del sistema nervioso, musculoesquelético, endocrino e inmunológico) de los pacientes con FM.
- Medidas de resultado: hipótesis etiopatogénicas de la FM.
- Fecha de obsolescencia: 5 años, estudios publicados entre 2016 y 2021. Se ha tomado como fecha la última actualización de los criterios diagnósticos (2016).

### Criterios de exclusión:

- Resultados duplicados.
- Textos no accesibles de forma completa y/o gratuita por medio de los recursos que ofrece la biblioteca de la universidad.
- Artículos sin relación con las hipótesis etiopatogénicas de la FM.

## **5.3. Estrategia de búsqueda**

Para la estrategia de búsqueda se agruparon los términos en dos bloques diferentes, considerando los términos clave de la pregunta de investigación.

- Bloque 1: patología abordada: FM. En este bloque se han empleado los términos: “fibromyalgia” y “fibromyalgia syndrome”.
- Bloque 2: disfunciones e hipótesis etiopatogénicas. En el segundo bloque se han empleado una serie de términos: (i) tanto generales, como fisiopatología y etiopatogénesis; (ii) como más específicos, tales como sensibilización central, dolor central, dolor crónico, neuroinflamación, neuropsiquiatría, eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, sistema neuroendocrino, sistema inmunológico, sistema nervioso autónomo, genética, alteraciones del sueño, alteraciones musculares, exposición a factores de riesgo, exposición ambiental. Por lo tanto, los conceptos empleados fueron: “physiopathology”, “etiopathogenesis”, “central nervous systems sensitization”, “centralized pain”, “chronic pain”, “neuroinflammation”, “neuropsychiatry”, “hypothalamic-pituitary-adrenal axis”, “neurosecretory

systems", "immune system", "autonomic nervous system", "genetics", "sleep wake disorders", "muscular diseases", "risk factors", "environmental exposure".

### 5.3.1. Búsqueda de revisiones sistemáticas

Inicialmente se ha realizado una búsqueda empleando la base de datos Cochrane Library Plus para comprobar que no hubiera ninguna revisión sistemática publicada en los últimos 5 años que responda a la pregunta de investigación.

Esta búsqueda se realizó utilizando la combinación de los términos "Fibromyalgia" AND "Physiopathology" en la que han aparecido 2 resultados, pero ninguna de las revisiones respondía a la pregunta de investigación.

### 5.3.2. Cochrane Library Plus

La biblioteca Cochrane Library Plus es una base de datos gratuita que permite acceder a revisiones sistemáticas y Ensayos Controlados relacionados con la atención sanitaria basados en evidencia de alta calidad (52).

En esta base de datos además de realizar una búsqueda inicial para comprobar que no existiesen revisiones sistemáticas recientes sobre el tema, se llevaron a cabo varias búsquedas avanzadas mediante la combinación de diversos términos; y aplicando los filtros de fecha de publicación (últimos 5 años) y el tipo de artículo (review). Las ecuaciones de búsqueda y los resultados de esta se muestran en la *Tabla 1*.

*Tabla 1. Resultados de la búsqueda en la base de datos Cochrane Library Plus.*

Ecuación de búsqueda	Resultados	Artículos seleccionados
<b>("Fibromyalgia" OR "fibromyalgia syndrome") AND "Physiopathology"</b>	Iniciales: 281 Tras aplicación de filtros: 3	0
<b>("Fibromyalgia" OR "fibromyalgia syndrome") AND "Etiopathogenesis"</b>	Iniciales: 1 Tras aplicación de filtros: 0	0
<b>("Fibromyalgia" OR "fibromyalgia syndrome") AND "Central nervous systems sensitization"</b>	Iniciales: 0 Tras aplicación de filtros: 0	0

<b>("Fibromyalgia" OR "fibromyalgia syndrome") AND "Centralized pain"</b>	Iniciales: 6 Tras aplicación de filtros: 1	0
<b>("Fibromyalgia" OR "fibromyalgia syndrome") AND "Chronic pain"</b>	Iniciales: 714 Tras aplicación de filtros: 54	0
<b>("Fibromyalgia" OR "fibromyalgia syndrome") AND "Neuroinflammation"</b>	Iniciales: 6 Tras aplicación de filtros: 0	0
<b>("Fibromyalgia" OR "fibromyalgia syndrome") AND "Neuropsychiatry"</b>	Iniciales: 6 Tras aplicación de filtros: 1	0
<b>("Fibromyalgia" OR "fibromyalgia syndrome") AND "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis"</b>	Iniciales: 7 Tras aplicación de filtros: 0	0
<b>("Fibromyalgia" OR "fibromyalgia syndrome") AND "Neurosecretory systems"</b>	Iniciales: 1 Tras aplicación de filtros: 0	0
<b>("Fibromyalgia" OR "fibromyalgia syndrome") AND "Immune system"</b>	Iniciales: 30 Tras aplicación de filtros: 12	0
<b>("Fibromyalgia" OR "fibromyalgia syndrome") AND "Autonomic nervous system"</b>	Iniciales: 33 Tras aplicación de filtros: 1	0
<b>("Fibromyalgia" OR "fibromyalgia syndrome") AND "Genetics"</b>	Iniciales: 22 Tras aplicación de filtros: 10	0
<b>("Fibromyalgia" OR "fibromyalgia syndrome") AND "Sleep wake disorders"</b>	Iniciales: 50 Tras aplicación de filtros: 3	0
<b>("Fibromyalgia" OR "fibromyalgia syndrome") AND "Muscular diseases"</b>	Iniciales: 11 Tras aplicación de filtros: 0	0
<b>("Fibromyalgia" OR "fibromyalgia syndrome") AND "Risk factors"</b>	Iniciales: 56 Tras aplicación de filtros: 12	0

<b><i>("Fibromyalgia" OR "fibromyalgia syndrome") AND "Environmental exposure"</i></b>	<i>Iniciales: 2</i> <i>Tras aplicación de filtros: 0</i>	0
--	---	---

### 5.3.3. PubMed

PubMed es un recurso que fue creado por el Centro Nacional de Información Biotecnológica. Se trata de un servicio gratuito que permite el acceso a literatura de ciencias de la salud y que otorga acceso a la base de datos Medline (53).

Para realizar la búsqueda en PubMed se empleó una combinación de los términos anteriormente mencionados, llevando a cabo una búsqueda de tipo avanzada con los criterios que se muestran en la *Tabla 2*.

*Tabla 2. Criterios de búsqueda y resultados en la base de datos PubMed.*

<b>Ecuación de búsqueda</b>	((("Fibromyalgia"[Mesh] OR "Fibromyalgia"[Title/Abstract] OR "Fibromyalgia syndrome"[Title/Abstract]) AND ("Physiopathology"[Subheading] OR "Etiopathogenesis"[Title/Abstract] OR "Central Nervous System Sensitization"[Mesh] OR "Centralized pain"[Title/Abstract] OR "Chronic Pain"[Mesh] OR "Neuroinflammation"[Title/Abstract] OR "Neuropsychiatry"[Mesh] OR "Hypothalamo-Hypophyseal System"[Mesh] OR "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis"[Title/Abstract] OR "Neurosecretory Systems"[Mesh] OR "Immune System"[Mesh] OR "Autonomic Nervous System"[Mesh] OR "Genetics"[Mesh] OR "Sleep Wake Disorders"[Mesh] OR "Muscular Diseases"[Mesh] OR "Risk Factors"[Mesh] OR "Environmental Exposure"[Mesh]))
<b>Filtros</b>	Fecha de publicación: últimos 5 años; idioma: inglés, español; tipo de artículo: meta-analysis, review, systematic review; especie: humanos.
<b>Resultados</b>	<i>Iniciales: 9710</i> <i>Tras aplicación de filtros: 354</i>
<b>Artículos seleccionados</b>	9

#### 5.3.4. Web Of Science

Web Of Science se trata de un recurso que permite el acceso a publicaciones científicas de diversos ámbitos como el científico, tecnológico, humanístico y sociológicos; permitiendo el acceso a las principales bases de datos (54).

Para realizar la búsqueda avanzada en Web of Science se empleó una combinación de los términos anteriormente mencionados, tal como se muestra en la *Tabla 3*.

*Tabla 3. Criterios de búsqueda y resultados en la base de datos Web of Science.*

<b>Ecuación de búsqueda</b>	TS=(“Fibromyalgia” OR “Fibromyalgia syndrome”) AND TS=(“Physiopathology” OR “Etiopathogenesis” OR “Central Nervous System Sensitization” OR “Centralized pain” OR “Chronic Pain” OR “Neuroinflammation” OR “Neuropsychiatry” OR “Hypothalamo-Hypophyseal System” OR “Hypothalamic-pituitary-adrenal axis” OR “Neurosecretory Systems” OR “Immune System” OR “Autonomic Nervous System” OR “Genetics” OR “Sleep Wake Disorders” OR “Muscular Diseases” OR “Risk Factors” OR “Environmental Exposure”)
<b>Filtros</b>	Fecha de publicación: últimos 5 años; idioma: inglés, español; tipo de artículo: review; acceso abierto.
<b>Resultados</b>	<i>Iniciales:</i> 12002 <i>Tras aplicación de filtros:</i> 311
<b>Artículos seleccionados</b>	3

#### 5.3.5. Scopus

Esta base de datos gestionada mediante Elsevier ofrece el mayor número de datos de resúmenes y citas de literatura revisada en los ámbitos científico, tecnológico, de la medicina, ciencias sociales, artes y humanidades (55).

Para realizar la búsqueda avanzada en Scopus se empleó una combinación de los términos anteriormente mencionados, tal como se muestra en la *Tabla 4*.

*Tabla 4. Criterios de búsqueda y resultados en la base de datos Scopus.*

<b>Ecuación de búsqueda</b>	(TITLE-ABS-KEY ("Fibromyalgia" OR "Fibromyalgia syndrome") AND TITLE-ABS-KEY ("Physiopathology" OR "Etiopathogenesis" OR "Central Nervous System Sensitization" OR "Centralized pain" OR "Chronic Pain" OR "Neuroinflammation" OR "Neuropsychiatry" OR "Hypothalamo-Hypophyseal System" OR "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis" OR "Neurosecretory Systems" OR "Immune System" OR "Autonomic Nervous System" OR "Genetics" OR "Sleep Wake Disorders" OR "Muscular Diseases" OR "Risk Factors" OR "Environmental Exposure"))
<b>Filtros</b>	Fecha de publicación: últimos 5 años; idioma: inglés, español; tipo de artículo: review; palabra clave: fibromialgia; acceso abierto.
<b>Resultados</b>	<i>Iniciales:</i> 6693 <i>Tras aplicación de filtros:</i> 177
<b>Artículos seleccionados</b>	0

### 5.3.6. CINAHL

Se trata de una base de datos que ofrece acceso a revistas y publicaciones sobre enfermería, biomedicina, biotecnología de ciencias de la salud y diversas disciplinas de ciencias de la salud (56).

Para realizar la búsqueda avanzada en CINAHL se empleó una combinación de los términos anteriormente mencionados, tal como se muestra en la *Tabla 5*.

*Tabla 5. Criterios de búsqueda y resultados en la base de datos CINAHL.*

<b>Ecuación de búsqueda</b>	TI ("Fibromyalgia" OR "Fibromyalgia syndrome") AND TX ("Physiopathology" OR "Etiopathogenesis" OR "Central Nervous System Sensitization" OR "Centralized pain" OR "Chronic Pain" OR "Neuroinflammation" OR "Neuropsychiatry" OR "Hypothalamo-Hypophyseal System" OR "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis" OR "Neurosecretory Systems" OR "Immune System" OR "Autonomic Nervous System" OR "Genetics" OR "Sleep Wake Disorders" OR "Muscular Diseases" OR "Risk Factors" OR "Environmental Exposure")
-----------------------------	--

<b>Filtros</b>	Fecha de publicación: últimos 5 años; idioma: inglés, español; tipo de artículo: meta-analysis, review, systematic review; especie: humanos.
<b>Resultados</b>	<i>Iniciales: 1684</i> <i>Tras aplicación de filtros: 23</i>
<b>Artículos seleccionados</b>	0

#### 5.4. Gestión de la bibliografía localizada

Para la gestión de la bibliografía obtenida en las diversas bases de datos se utilizó el gestor bibliográfico Zotero; tanto para eliminar los documentos duplicados, como para la inserción de las citas y ejecución de las referencias bibliográficas en formato Vancouver.

#### 5.5. Selección de artículos

Para la elección de aquellos artículos de interés para la realización de esta revisión se realizó una selección de los mismos de forma sistemática a través de los siguientes pasos: (i) en primer lugar, se realizó una búsqueda inicial, aplicando a continuación una serie de filtros para adecuarse a los criterios de selección; (ii) después, se procedió a realizar una lectura del título y resumen de cada artículo con el fin de descartar aquellos irrelevantes para el desarrollo de la revisión; (iii) posteriormente, se comprobó que los artículos seleccionados cumpliesen los criterios establecidos; (iv) y por último, se eliminaron por medio de Zotero aquellos artículos duplicados. Esta secuencia, así como los resultados de cada paso, se muestran en la *Figura 6*.

Resultados obtenidos al inicio de la búsqueda: 31315				
Cochrane Library: 1226	PubMed: 9710	Web of Science: 12002	Scopus: 6693	CINAHL: 1684

Resultados obtenidos tras aplicar los filtros: 962				
Cochrane Library: 97	PubMed: 354	Web of Science: 311	Scopus: 177	CINAHL: 23

Resultados obtenidos después lectura de título y resumen: 97				
Cochrane Library: 0	PubMed: 49	Web of Science: 26	Scopus: 16	CINAHL: 6



Resultados obtenidos después de comprobar que cumplen los criterios de inclusión y exclusión, y eliminar los artículos duplicados: 65				
Cochrane Library: 0	PubMed: 44	Web of Science: 19	Scopus: 1	CINAHL: 1

Resultados obtenidos después lectura de texto completo: 12				
Cochrane Library: 0	PubMed: 9	Web of Science: 3	Scopus: 0	CINAHL: 0

*Figura 6. Diagrama de selección de artículos.*

## 5.6. Variables de estudio

En la *Tabla 6* se muestran detalladamente las variables de los estudios empleados en esta revisión bibliográfica.

*Tabla 6. Variables de estudio.*

VARIABLE	DESCRIPCIÓN
<b>Características de los estudios</b>	Incorpora datos tales como el título del artículo, autores, fecha de publicación, número de artículos empleados en la revisión.
<b>Tipo de estudio</b>	Se incluyen datos sobre el tipo de estudio que se trata.
<b>Características de los sujetos</b>	Se incluyen datos sobre los sujetos de cada artículo de revisión empleado.
<b>Condición experimental</b>	Se incluyen datos sobre la línea de investigación que siga cada artículo acerca de las diferentes hipótesis etiopatogénicas.
<b>Procedimientos empleados para la medición de la condición experimental</b>	Se incluyen datos sobre los procedimientos empleados para la medición de la condición experimental de cada artículo.
<b>Resultados</b>	Se incluyen datos acerca de las conclusiones obtenidas sobre las

	distintas hipótesis planteadas en el artículo.
--	--

## 5.7. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios

Para evaluar la calidad metodológica de los artículos seleccionados se ha optado por realizar un análisis de la calidad de las revistas en las que los artículos aparecen publicados a través de la identificación del cuartil (Q) de publicación, y del factor de impacto (FI) de tales revistas, utilizando el *Journal Citation Reports* (JCR) y *SCImago Journal Rank* (SJR). Se ha considerado este criterio dado que no existe una escala estandarizada para medir la calidad de los artículos de revisión y/o metaanálisis.

## 6. Resultados

A continuación, se muestran los resultados de los 12 artículos de revisión seleccionados tras la búsqueda bibliográfica y según los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

### 6.1. Evaluación de la calidad metodológica

Considerando el criterio descrito previamente (en el apartado 5.7), la calidad de 7 de las revistas donde se han publicado estos artículos es muy alta (Q:1), 1 de alta calidad (Q:2) y la de las 4 restantes es de calidad media (Q:3). En la *Tabla 7* se muestran detalladamente los datos de cada revista.

*Tabla 7. Evaluación de la calidad metodológica.*

Autor (Año)	Revista en la que está publicado	JCR/SJR	Cuartil	Factor de impacto	Calidad revista
Lin et al. (2016) (57)	Biomed Research International	JCR	Q3	2.476	Media
Shi et al. (2016) (58)	Seminars in Arthritis and Rheumatism	JCR	Q1	4.498	Muy alta
Grayston et al. (2018) (59)	Seminars in Arthritis and Rheumatism	JCR	Q1	4.751	Muy alta
Martínez-Lavín (2018) (60)	Clinical Rheumatology	JCR	Q3	2.293	Media

<b>Martins et al. (2019) (61)</b>	Nutrition Reviews	JCR	Q1	6.500	Muy alta
<b>Joustra et al. (2017) (62)</b>	PLoS One	JCR	Q1	2.766	Muy alta
<b>Coskun Benlidayi (2019) (63)</b>	Rheumatology International	JCR	Q3	1.984	Media
<b>Andrés-Rodríguez et al. (2019) (64)</b>	Brain, Behavior, and Immunity	SJR	Q1	2.582	Muy alta
<b>Peck et al. (2020) (65)</b>	Cureus	JCR	Q3	No aporta datos	Media
<b>Yavne et al. (2018) (66)</b>	Seminars in Arthritis and Rheumatism	JCR	Q1	5.072	Muy alta
<b>Kaleycheva et al. (2021) (67)</b>	Psychological Medicine	JCR	Q1	7,723	Muy alta
<b>Park y Lee (2017) (68)</b>	Korean Journal of Internal Medicine	SJR	Q2	0,773	Alta

## 6.2. Resumen de los artículos

En esta revisión se estudiaron 12 artículos de revisión sistemática y/o metaanálisis, con el fin de conocer cuáles son las diferentes hipótesis etiopatogénicas que existen actualmente sobre la FM.

En el *Anexo 1* se recogen los datos extraídos para cada estudio según las variables de interés descritas en el apartado 5.6. de material y métodos. Éstas son: características de los estudios, tipo de estudio, características de los sujetos, condición experimental, procedimientos empleados para medir la condición experimental y resultados obtenidos.

## 6.3. Características de los estudios y tipos de estudios

Se revisan un total de 12 artículos de los cuales 4 se han publicado en Europa (59,62,64,67), 3 en América (60,61,65) y los 5 restantes en Asia (57,58,63,66,68). Todos ellos tienen en común que han sido publicados durante los últimos 5 años.

De los 12 artículos incluidos en esta revisión bibliográfica, 3 son revisiones sistemáticas (61,63,66), 4 son revisiones sistemáticas con metaanálisis (59,62,64,67), 2 son metaanálisis (57,58) y 3 son artículos de revisión (60,65,68).

#### **6.3.1. Características de los estudios de revisión sistemática**

**Martins et al.** (61) emplearon en su revisión 26 ensayos clínicos extraídos de las bases de datos PubMed, LILACS, Scopus, Cochrane Library y EMBASE. La búsqueda se limitó a artículos publicados entre enero de 2000 y julio de 2018; además, debían estar publicados en inglés, español o portugués. Para la revisión se incluyeron artículos que tuviesen resumen y texto completo, ensayos clínicos con humanos diagnosticados de FM y medición de los niveles séricos de vitamina D. Mientras que fueron excluidos editoriales, informes de casos, capítulos de libros, cartas, notas y conferencias.

**Coskun Benlidayi** (63) realizó las búsquedas para su revisión en las bases de datos PubMed, MEDLINE y Web of Science, en las que seleccionó un total de 69 artículos para llevar a cabo la investigación sobre la influencia de los mediadores inflamatorios en el desarrollo de la FM. En esta revisión incluyó: estudios observacionales, ensayos controlados aleatorizados y estudios de casos y controles; además, debían estar publicados en los 7 años previos a la búsqueda y en inglés. De este modo, quedaron excluidos informes de casos, estudios con animales, artículos de revisión, editoriales, cartas, artículos de conferencias y datos no publicados.

**Yavne et al.** (66) empleó datos extraídos de 43 artículos encontrados en las bases de datos PubMed y Cochrane. Como criterios de inclusión establecieron que debían ser estudios transversales, de casos y controles, de cohortes o revisiones sistemáticas; quedando excluidos aquellos estudios publicados antes de 1990, con una muestra menor a 20 sujetos o en los que no se hacía diferenciación entre trauma psicológico y físico. Para estudiar si existe relación entre el trauma físico y la FM se emplearon 12 estudios con pacientes diagnosticados de FM y grupos control con diversas características (pacientes reumatológicos, fracturas...), mientras que para el estudio del trauma psicológico y FM se emplearon 31 estudios (19 de asociación entre trauma psicológico y FM, y 12 de asociación entre estrés postraumático y FM).

### **6.3.2. Características de los estudios de revisión sistemática con metaanálisis**

**Grayston et al.** (59) para llevar a cabo esta revisión sistemática y metaanálisis realizaron búsquedas en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, PubMed, Web of Science, CINAHL y Cochrane Library, obteniendo 8 artículos que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión empleados fueron: estudios que muestran datos de prevalencia de patología de fibras pequeñas (SFP) dentro de una población con FM; pacientes diagnosticados con FM según los criterios ACR; estudios que incluyan la evaluación de fibras nerviosas pequeñas mediante biopsia de piel, microscopía corneal o imagen de laser Doppler, microneurografía o prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor. Además, se establecieron criterios de exclusión: estudios que no fuesen en humanos; estudios que no informasen sobre la prevalencia SFP en pacientes con FM y artículos que no estuviesen en inglés.

**Joustra et al.** (62) emplearon las bases de datos PubMed, EMBASE, Web of Knowledge y PsycINFO para seleccionar los 45 artículos de los que extrajeron la información de interés. Dichos artículos fueron publicados entre el 1 de enero de 1990 y el 1 de marzo de 2017. Además, para llevar a cabo la selección de artículos se establecieron como criterios de inclusión: estudios sobre pacientes diagnosticados con FM según los criterios ACR 1990 o con Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) según los criterios diagnósticos del Centro Internacional de Control de Enfermedades (CDC); pacientes adultos; estudios observacionales o transversales de casos y controles, estudios de cohortes y ensayos clínicos aleatorizados. Por otro lado, fueron excluidos los informes de casos, cohortes clínicas sin controles adecuados, revisiones sistemáticas, opiniones de expertos y otros diseños de estudios.

**Andrés-Rodríguez et al.** (64) en esta revisión sistemática y metaanálisis emplearon 43 artículos seleccionados mediante la realización de una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, EMBASE, PsycINFO, Scopus, Cochrane Library y Web of Science. Dicha búsqueda incluyó artículos publicados entre enero de 1990 y diciembre de 2017. Como criterios de inclusión establecieron como tipo de estudios: ensayos de control aleatorizados, ensayos de control no aleatorizados, estudios de cohorte, estudios de casos y controles con un grupo control sano; estudios publicados en inglés, español, francés o alemán; pacientes diagnosticados de FM según los criterios ACR 1990 o 2010; personas adultas y estudios sobre marcadores inmunes periféricos. Por otro lado, los criterios de exclusión empleados fueron: estudios que examinasen muestras diferentes a suero o plasma; pacientes con afecciones comórbidas distintas de trastorno depresivo mayor y aquellos estudios sin un grupo control.

**Kaleycheva et al.** (67) para llevar a cabo la presente revisión sistemática y metaanálisis realizaron una búsqueda bibliográfica en EMBASE, MEDLINE, PsycINFO, PubMed y Web of Science, seleccionando 20 artículos publicados hasta enero de 2018. Como criterios de inclusión se establecieron los siguientes: estudios de casos y controles publicados en inglés; publicaciones completas en una revista científica por pares; estudios que evalúan al menos un tipo de factor estresante; que presenten un grupo control y estudios en adultos diagnosticados con FM. Asimismo, fueron excluidos los estudios sin un grupo control, disertaciones y resúmenes de congresos.

### **6.3.3. Características de los estudios de metaanálisis**

**Lin et al.** (57) en este metaanálisis realizaron una búsqueda bibliográfica en PubMed que incluyó 7 artículos publicados entre enero de 2000 y diciembre de 2015. Los criterios de inclusión fueron: artículos por pares con texto completo recuperable; pacientes diagnosticados con FM y controles sanos; artículos en los que se emplease morfometría basada en el vóxel (VBM) para el análisis anatómico realizado en todo el cerebro y que las coordenadas de picos estuviesen disponibles en Montreal Neurologic Institute o en el espacio estereotáctico de Talairich y Tournoux.

**Shi et al.** (58) para el desarrollo de su metaanálisis emplearon 7 artículos seleccionados mediante una búsqueda en PubMed, que incluyó artículos publicados entre enero de 2000 y septiembre de 2015. Además, se establecieron los siguientes criterios de inclusión: pacientes que cumplieran los criterios ACR para FM; el uso de la VBM para la comparación de pacientes y controles sanos; el análisis de todo el cerebro; y estudios escritos y publicados en inglés.

### **6.3.4. Características de los estudios de revisión**

**Martínez-Lavín** (60) en este artículo de revisión analiza el contenido de 38 estudios encontrados en PubMed. Para llevar a cabo esta revisión fueron extraídos datos acerca de la patogenia, diagnóstico y tratamiento de la FM.

En el artículo de revisión de **Peck et al.** (65) no se aportan datos acerca de las bases de datos empleadas ni de los tipos de estudios.

**Park y Lee** (68) analizaron 26 artículos sobre la etiopatogenia de la FM. Algunos de los artículos empleados eran estudios de casos y controles, pero algunos de ellos carecían de grupo control.

#### 6.4. Características de los participantes

De los 12 artículos analizados para el desarrollo de esta revisión sistemática, de 7 (57–59,61,62,66,67) de ellos se pudo extraer datos **sobre el número de participantes**, que suman un total de 351.513, siendo 19.833 pacientes diagnosticados con FM y 331.680 los controles sanos o con otras patologías (fracturas, Síndrome de Fatiga Crónica, artritis reumatoide, etc.). No obstante, 5 artículos (60,63–65,68) no muestran datos sobre el número de participantes en sus estudios.

En cuanto a las características demográficas cabe destacar que de los 12 estudios analizados, solo 4 (57–59,67) han aportado datos **sobre el sexo** de los participantes. De un total de 294.705 participantes entre los 4 artículos, 184.250 (62,6%) son mujeres frente a 110.312 (37,4%) hombres.

Por otro lado, tan solo 4 artículos han mostrado datos **sobre la media de edad** de los participantes. Considerando los datos publicados por éstos (y que se detallan a continuación), la media de edad de los participantes de los 4 artículos que aportaron información sobre este aspecto fue de 44,4 años.

En el artículo publicado por Lin et al. (57) la media de edad de los pacientes con FM fue de 46 años y la de los controles de 42,2 años, obteniendo una media general de 44,1 años; en el estudio de Shi et al. (58) la media de edad del total de los participantes fue de 44,6 años, siendo de 45,5 años en pacientes con FM y de 44,6 en los controles; en el estudio de Grayston et al. (59) la media de edad fue de 47,8 años; y por último, en el de Joustra et al. (62) se describe la media de edad para los casos y controles, siendo de 43,2 años para pacientes con FM y de 39 años para pacientes diagnosticados con SFC, por lo que la media de edad de los participantes del estudio fue de 41,1 años.

En cuanto a las características patológicas, los **pacientes con FM fueron diagnosticados con diferentes criterios** según el estudio, si bien, los criterios predominantes han sido los ACR de 1990.

**Shi et al.** (58) en su estudio optó por establecer el diagnóstico de la FM basándose en los criterios del ACR, aunque no especifica los de qué año.

Los 8 artículos empleados en el estudio de **Grayston et al.** (59) utilizaron los criterios ACR de 1990 o 2010 para el diagnóstico de la FM.

**Martins et al.** (61) empleó en su revisión sistemática artículos con diferentes criterios para el diagnóstico de la FM: 17 estudios emplearon los criterios de ACR 1990; 4 usaron los criterios diagnósticos del ACR del año 2010; 3 artículos emplearon tanto los criterios del ACR del 1990 como los del 2010; 1 estudio adoptó los criterios diagnósticos CIE-9; y 1 artículo no aportó datos sobre los criterios empleados.

Para el diagnóstico de la FM en el estudio de **Joustra et al.** (62) se emplearon los criterios del ACR de 1990.

Asimismo, en el estudio de **Andrés-Rodríguez et al.** (64) se usaron los criterios ACR de 1990 o 2010 indistintamente para el diagnóstico de la enfermedad.

En el artículo de **Yavne et al.** (66) 22 estudios han seguido los criterios diagnósticos del ACR de 1990, 2 han seguido los del ACR del año 2010, 2 han empleado los criterios de ACR de 1990 o 2010 indistintamente, 1 ha usado los criterios ACR 1990 ajustados, 5 han utilizado un diagnóstico de FM por la clínica o autoinformes, 2 han empleado el diagnóstico de FM de la CIE-9, 3 han usado criterios de dolor generalizado, 1 ha empleado una encuesta de la Asociación Nacional de Fibromialgia (NFA), 1 ha empleado los criterios de Yonus y criterios de Masi, y 4 no especifican los criterios empleados para el diagnóstico de FM.

En el estudio realizado por **Kaleycheva et al.** (67) 13 de los artículos incluidos siguieron los criterios ACR, aunque no especifica de que año; 4 optaron por un diagnóstico médico en el que no se especifican los criterios a seguir; 2 de ellos emplean un diagnóstico autoinformado y 1 diagnostica la enfermedad según el número de puntos sensibles.

Sin embargo, 5 artículos (57,60,63,65,68) no aportaron datos sobre cuáles fueron los criterios empleados en sus estudios para diagnosticar la FM.

## **6.5. Condición experimental y procedimientos empleados**

De los estudios analizados en esta revisión 2 de ellos investigan la hipótesis sobre la sensibilización central; 2 analizaron la presencia de patología de fibras pequeñas (SFP) en FM; 2 indagaron acerca de las alteraciones en el sistema endocrino; 3 analizaron la relación entre las disfunciones en el sistema inmune y el desarrollo de FM; 2 abordaron la influencia de los factores de estrés ambiental y emocional; y, por último, 2 llevaron a cabo investigaciones sobre alteraciones genéticas.

Entre los procedimientos empleados para el planteamiento de las hipótesis destacan: la morfometría basada en el vóxel (VBM) para las alteraciones en la materia gris; la biopsia de piel o microscopía confocal corneal para la SFP; el análisis de plasma y suero para



estudiar los niveles de vitaminas y minerales, así como para las alteraciones en mediadores inflamatorios; encuestas y entrevistas clínicas para la asociación de FM y factores de estrés ambiental; y estudios de asociación de todo el genoma (GWAS), análisis del ligamiento genético y análisis de microARN para llevar a cabo los estudios de asociaciones genéticas.

**Lin et al.** (57) mediante un estudio de VBM tratan de evidenciar la existencia de cambios en la materia gris de los pacientes diagnosticados con FM, relacionándolo con su implicación en el desarrollo de esta enfermedad.

**Shi et al.** (58) busca la presencia de anomalías en la materia gris en los pacientes diagnosticados con FM, esto lo hace por medio de VBM.

**Grayston et al.** (59) mediante la realización de una biopsia de piel o microscopía confocal corneal intentan establecer una relación entre el desarrollo de la FM y la patología de fibras pequeñas (SFP).

**Martínez-Lavín** (60) lleva a cabo un estudio sobre la neuropatía de fibras pequeñas analizando las posibles anomalías por medio de biopsias de piel y microscopía confocal corneal.

**Martins et al.** (61) trata de asociar el desarrollo de la FM con el déficit de vitamina D mediante la realización de una medición de los niveles plasmáticos de 25 (OH) D3. En los diferentes estudios empleados el corte de la deficiencia de vitamina D varió desde 8 a 30ng/ml.

**Joustra et al.** (62) en su investigación llevan a cabo un estudio de vitaminas y minerales en plasma o suero para ver si se encuentra implicación en la etiopatogenia de la FM.

**Coskun Benlidayi** (63) en su estudio se centra en la investigación de la influencia de los mediadores inflamatorios en el desarrollo de la patología, esto lo hace por medio de un análisis de los mediadores inflamatorios en plasma o suero.

**Andrés-Rodríguez et al.** (64) realizan un estudio de los biomarcadores inmunes periféricos en plasma o suero para conocer si existe relación con el desarrollo de la patología estudiada.

**Peck et al.** (65) describen las citocinas proinflamatorias y genes asociados al desarrollo de la FM, esto se realiza por medio de análisis de los mediadores inflamatorios en plasma o suero.

**Yavne et al.** (66) en su estudio se investiga sobre la asociación entre un trauma físico y/o psicológico con el desarrollo de la FM. Esto lo hacen mediante el análisis de estudios retrospectivos y prospectivos que incluyen pacientes con FM y grupos control con personas con otra patología reumatológica. La investigación llevada a cabo se realizó por medio de encuestas y entrevistas a los participantes del estudio.

**Kaleycheva et al.** (67) realizaron un estudio acerca de la influencia de los factores de estrés ambientales en el desarrollo de la FM, esto lo hicieron por medio de una entrevista clínica a los pacientes para conocer los diferentes acontecimientos estresantes que habían sufrido.

**Park y Lee** (68) indagan en la asociación de los factores genéticos y la FM, para ello emplean GWAS, análisis de variantes de número de copias (CNV), análisis de ligamiento genético y análisis de microARN.

## **6.6. Resultados obtenidos**

Tratando de dar respuesta a los objetivos planteados para esta revisión bibliográfica se ha encontrado evidencia que relaciona la FM con diversas hipótesis etiopatogénicas, tales como: sensibilización central, disfunciones a nivel periférico, alteraciones en el sistema endocrino, alteraciones en el sistema inmune, influencia de los factores de estrés ambiental y alteraciones genéticas.

### **6.6.1. Resultados relativos a la evidencia científica que respalda las hipótesis sobre la presencia de sensibilización central y los déficits en los mecanismos inhibitorios endógenos del dolor en pacientes con FM**

**Lin et al.** (57) encontraron que los pacientes diagnosticados con FM presentan disminución de la Materia Gris (GM) en la corteza prefrontal medial izquierda (mPFC) y corteza cingulada posterior dorsal derecha (dPCC) que se extiende hasta la corteza cingulada media posterior. Asimismo, la actividad en la mPFC se relaciona con el catastrofismo y diversos desórdenes de dolor somático crónico, y es el área cerebral encargada de modular el procesamiento cognitivo y emocional; mientras que el dPCC está vinculada con el dolor. No obstante, ambas se asocian con la modulación de los estímulos dolorosos, con la parte no efectiva del procesamiento doloroso y con la abstinencia del dolor.

Por un lado, con la estimulación magnética transcraneal (EMT) de la mPFC aumenta la sensibilidad y disminuye el umbral de dolor, por lo que se considera que está relacionada con la modulación del dolor descendente, dando lugar a la aparición de dolor crónico generalizado.

Por otra parte, el déficit de GM en el dPCC se vincula al deterioro cognitivo y envejecimiento cerebral precoz en pacientes con FM.

Por último, la red de modo predeterminado (DMN) está formada por la mPFC y la PCC mencionadas anteriormente, y por ello es imprescindible en la modulación cognitiva del dolor, pudiendo ocasionar alteraciones en la nocicepción.

**Shi et al.** (58) exponen en su investigación que existe una disminución de GM en la corteza cingulada anterior (ACC), extendiéndose a la corteza paracingulada y corteza prefrontal medial (mPFC); una disminución de GM en la corteza cingulada posterior (PCC), extendiéndose hacia la corteza paracingulada; una disminución de GM en la circunvolución hipocampal que a su vez se extiende a la corteza fusiforme y a la circunvolución parahipocampal derecha que se extiende hasta el hipocampo; y un aumento de GM en el cerebelo, mostrando mayor densidad de conexiones en el cerebelo y conexiones menos densas en el lóbulo frontal.

En primer lugar, el ACC está involucrado en la modulación del dolor central, especialmente en las dimensiones afectivas y cognitivo-atencionales de la percepción. Está relacionada a su vez con el manejo de las alteraciones del estado de ánimo y la parte emocional del dolor.

En segundo lugar, algunas regiones importantes de la red de modo predeterminado (DMN) son el mPFC, el PCC y el giro hipocampal. Todos ellos intervienen en la percepción del dolor, en funciones cognitivas y ejecutivas y en el procesamiento emocional. Asimismo, las alteraciones del DMN se vinculan al dolor crónico, ansiedad, depresión, insomnio, deterioro cognitivo leve, etc., es por lo que la disminución de GM en estas áreas cerebrales influye en la aparición de algunos síntomas frecuentes en pacientes con FM.

Por otra parte, el cerebelo se relaciona con la corteza cerebral, implicando diversos circuitos cerebro-cerebelosos. Estas conexiones implican funciones sensoriomotoras, funciones cognitivas y afectivas, y la modulación y percepción dolorosa. Además, esto se relaciona con la gravedad de la hiperalgesia, así como de la clínica depresiva.

Por lo tanto, la FM involucra a diversas regiones del cerebro implicadas en el dolor crónico, disfunción neurológica, deterioro cognitivo, estado de ánimo, etc.

#### **6.6.2. Resultados relativos a la evidencia científica que respalda las hipótesis sobre la presencia de mecanismos periféricos para explicar las disfunciones en el sistema musculoesquelético de los sujetos con FM**

**Grayston et al.** (59) en su estudio concluyeron que la prevalencia de SFP en FM es del 49%. Estos hallazgos respaldarían la teoría de que además de la sensibilización central, las alteraciones en la estructura y función eferente de las fibras C pueden relacionarse con la FM, pues los pacientes con FM mostraron una disminución de la densidad de estas fibras, así como cambios en su estructura y función. Además, también se encontraron células de Schwann hinchadas y anomalías en los axones periféricos. Por último, la SFP provoca variaciones en la función de los pequeños vasos sanguíneos, lo que puede explicar la disminución en la perfusión del músculo, el dolor profundo y la intolerancia al ejercicio, entre otras cosas, en personas diagnosticadas con FM.

**Martínez-Lavín** (60) muestra en su revisión que múltiples estudios exponen la presencia de neuropatía de fibras pequeñas en un elevado número de pacientes diagnosticados con FM. En este estudio se propone la FM como un desorden relacionado con el estrés y cuyo dolor presenta características neuropáticas, asociando esta enfermedad a una neuropatía de fibras pequeñas.

El dolor neuropático en la FM puede estar provocado por una alteración en los canales de sodio de los ganglios de la raíz dorsal, esto se da por una mutación del genotipo del canal de sodio Nav 1-7 codificado por el gen SCN9A que hace que las neuronas del ganglio de la raíz dorsal sean hiperexcitables. Además, tras un traumatismo y/o infección en los ganglios de la raíz dorsal se induce a la activación de las neuronas sensitivas dando lugar a la FM como un síndrome de dolor neuropático relacionado con la disautonomía.

#### **6.6.3. Resultados relativos a la evidencia científica que respalda las hipótesis que explican las alteraciones del sistema endocrino**

**Martins et al.** (61) sugiere que diversos estudios muestran niveles más bajos de vitamina D en los pacientes diagnosticados con FM. La hipovitaminosis D se relaciona con la aparición de dolor muscular generalizado, así como con alteraciones en la modulación de los estímulos dolorosos. Además, en este estudio se encontró que el déficit de vitamina D puede tener efectos en el sistema nervioso periférico.

La relación entre la etiopatogenia de la FM y la hipovitaminosis D se cree que es debida a que la disminución de los niveles de vitamina D influyen en la modulación de los estímulos dolorosos, pues los receptores de la vitamina D se encuentran distribuidos por el sistema nervioso central y periférico. No obstante, sigue sin ser clara la relación entre el déficit de vitamina D y el dolor crónico en FM.

Por otra parte, esta investigación muestra mejoras en los pacientes con FM con suplementación de vitamina D.

En la revisión llevada a cabo por **Joustra et al.** (62) encontraron que hay una serie de vitaminas que pueden estar relacionadas con el desarrollo de FM.

En un primer lugar, encontraron que los pacientes con hipovitaminosis D tenían más dolor que los pacientes con niveles más altos; también se encontraron disminuidos los niveles de vitamina E en plasma y de magnesio en suero y eritrocitos, dando lugar a un aumento de los síntomas en pacientes con FM. Además, se evidenció un aumento del zinc en suero, acentuando los síntomas somáticos en FM. Asimismo, se encontraron disminuidos los niveles de vitamina B1, manganeso y vitamina A.

En segundo lugar, en el metaanálisis realizado se estudiaron los niveles de vitamina C, vitamina D, déficit de vitamina D, vitamina E, calcio y magnesio. De modo que los datos encontrados fueron: disminución de los niveles de vitamina E en pacientes con FM; no se encontraron alteraciones en la concentración de vitamina C, vitamina D, calcio y magnesio.

No obstante, la evidencia encontrada sobre la relación entre las vitaminas y minerales con la etiopatogenia de FM es baja, no pudiendo dar apoyo a dicha hipótesis. Sin embargo, la mayoría de los estudios encontraron concentraciones disminuidas de vitamina A y vitamina E en pacientes con FM.

#### **6.6.4. Resultados relativos a la evidencia científica que respalda las hipótesis para explicar las disfunciones en el sistema inmune**

En la investigación llevada a cabo por **Coskun Benlidayi** (63) manifestó que en pacientes con FM se produce un aumento de las citocinas proinflamatorias (TNF, interleucina (IL)-1, IL-6 e IL-8) causando la neuroinflamación central; además, se produce un aumento de la sustancia P y otros factores neurotróficos que también desencadenan neuroinflamación, esto contribuye al estado de dolor crónico, alodinia e hiperalgesia en sujetos con FM.

Por otro lado, se produce un aumento de los niveles de la citocina antiinflamatoria IL-10, que puede estar relacionado con un intento de reducir el estado inflamatorio en pacientes con FM; asimismo, se produce un aumento de los niveles de quimiocinas quimioatrayentes que activan tanto células del SNC como SNP, por lo que en pacientes con FM influyen tanto en la sensibilización central como periférica.

Además, en este estudio se demostró que hay un aumento de la leptina cerebroespinal en pacientes con FM, esto aumenta la sensibilidad al dolor, y una disminución del nivel de adipopectina que es una adipocina antiinflamatoria, por lo que su disminución influiría en la respuesta inflamatoria en pacientes con FM.

Igualmente, se evidenciaron niveles elevados de estrés oxidativo que se relaciona con la inflamación, pues la inflamación aumenta el consumo de energía contribuyendo a un daño hipóxico, que dará lugar a un aumento de la inflamación.

Por último, se encontró una mayor expresión de fibrinógeno y alteraciones en la distribución plaquetaria; y un aumento de la proporción de plaquetas a linfocitos, produciéndose esto último como respuesta a una situación inflamatoria sin controlar, siendo a su vez un indicador de inflamación en la FM.

**Andrés-Rodríguez et al.** (64) en su investigación observaron que las citocinas IL-6, IL-17A e IL-4 están elevadas en las personas con FM. Las citocinas proinflamatorias IL-6 e IL-17A están relacionadas con la etiopatogenia del dolor, mientras que la IL-4 es una citocina antiinflamatoria que se aumenta en pacientes con FM para compensar el incremento de IL-6 e IL-17A. Asimismo, también están ligeramente más altos los fenotipos de macrófagos M1, Inmunidad Mediada por Células (CMI), IRS y Sistema Inmunorregulador Compensatorio (CIRS).

**Peck et al.** (65) encontraron en su estudio diversas alteraciones en citocinas proinflamatorias en pacientes diagnosticados con FM: incremento de los niveles de IL-1 $\beta$  que aumenta la conducción y transducción del dolor por medio de los canales iónicos, teniendo un importante efecto proinflamatorio; IL-6 en el ganglio de la raíz dorsal y médula espinal elevada, causando dolor por sensibilización central; IL-17 en plasma y factor de necrosis tumoral (TNF) elevada, ésta es imprescindible en la respuesta inflamatoria, pues aumenta la producción de quimiocinas; aumento de IL-8 en sangre y en líquido cefalorraquídeo (LCR), que tiene entre sus principales funciones es activar células inmunes innatas de modo que gran parte de la clínica de la FM (fatiga, alodinia, hiperalgesia, etc.) está relacionada con esta citocina; elevación de TNF- $\alpha$  que se relaciona con los procesos de inflamación agudos y crónicos; incremento de sustancia

P y hormona liberadora de corticotropina en plasma, que se liberan durante situaciones de estrés emocional y físico e inducen la inflamación.

#### **6.6.5. Resultados relativos a la evidencia científica que respalda las hipótesis sobre la presencia de mecanismos asociados al estrés y factores ambientales como contribuidores a la aparición o perpetuación de los síntomas**

**Yavne et al.** (66) en su estudio proponen que el trauma físico, pese al bajo número de estudios sobre su relación con la FM y la baja calidad de los mismos, juega un papel significativo en la aparición de la FM en un número elevado de pacientes. Además, plantean que sí existe relación entre el trauma psicológico y el desarrollo de la FM.

**Kaleychева et al.** (67) encontraron que existe una relación importante entre la exposición a factores estresantes y la FM. No obstante, los tipos de abuso con los que hallaron mayor correlación son el total y el físico, aunque también con el sexual, emocional y demás factores de estrés ambientales.

Los hallazgos de este estudio confirman la hipótesis sobre que la exposición a factores de estrés ambiental da lugar a una adaptación a la respuesta al estrés, alterando la producción de cortisol en el eje hipotalámico pituitario adrenal (HPA). Además, los pacientes con FM que han sufrido abuso sexual o físico infantil mostraron un aumento de los niveles de cortisol al despertar. No obstante, en este estudio no se llega a una conclusión sobre si la FM se asocia a un aumento o a un déficit de cortisol.

#### **6.6.6. Resultados relativos a la evidencia científica que respalda las hipótesis sobre el papel de los factores genéticos en la etiopatogenia de la FM**

En el estudio de **Peck et al.** (65) además de indagar en las alteraciones del sistema inmune, abordaron los aspectos genéticos que se relacionan con el desarrollo de la FM. De modo que hallaron relación entre la etiología de la FM y diversas variantes genéticas de predisposición familiar, describiendo que los familiares de primer grado tienen mayor riesgo de desarrollar dicha enfermedad. Además, los genes asociados a FM se clasificaron según las características clínicas a las que son susceptibles:

- **Susceptibilidad a la fibromialgia:** DRD4; genes de citocina de IL10, IL-25, 1L36A; MYT1L; Polimorfismos ACE I / D; NRXN3; Genes transportadores de glutamina (SLC1A5 y SLC2A522).
- **Susceptibilidad a FM y al dolor:** GABRB3, canal de sodio NaV1.7 (SCN9A), TRPV2, SNP COMT (rs6269, rs4633, rs4818, rs4680).

- **Sensibilización central:** GRIA4, GRM6, TAAR1 (rs8192619 SNP), TSPO (rs6971 SNP).
- **Susceptibilidad a FM y mejora la hiperalgesia:** TT genotipo de BDNF rs12273539.
- **Dolor, síntomas cognitivos y depresivos, fatiga y alteraciones del sueño, ansiedad:** gen 5-HTT SLC6A4, Polimorfismo de TNF $\alpha$  rs1800629, BDNF rs6265 (Val66Met SNP), polimorfismo COMT Val158Met (rs4680).
- **Fatiga, dolor, ansiedad y síntomas depresivos:** Polimorfismo de IL-6 rs1800795.
- **Ansiedad, síntomas depresivos y dolor:** polimorfismo de TNF $\alpha$  rs1799964.
- **Ansiedad y depresión:** gen del receptor 5-HT2A.
- **Asociado con somnolencia:** Polimorfismo DAT1.
- **Rigidez y xeroftalmia:** MTHFR (polimorfismo C677T).

**Park y Lee** (68) en su investigación sobre la relación de la genética con la FM han encontrado diversos hallazgos: existen diversos factores genéticos asociados con la sensibilidad al dolor y el desarrollo de FM; la aparición de FM es mayor en familiares de alto nivel y estos presentan mayor sensibilidad al dolor; existe relación entre la FM y ciertos polimorfismos genéticos que afectan a los serotoninérgicos, dopaminérgicos y catecolaminérgicos. Tales hallazgos fueron clasificados por los autores de la siguiente forma:

- **Genes que influyen en el desarrollo de la FM y síntomas psiquiátricos, angustia psicológica y rasgos relacionados con la ansiedad:** gen receptor de T102C en 5-HT2A, región promotora 5-HTT (5-HTTLPR).
- **Genes que intervienen en el desarrollo de la FM, severidad del dolor y mayor afrontamiento desadaptativo y dolor:** gen de COMT Rs4680.
- **Genes que influyen en el desarrollo de la patología y aumento de la severidad del dolor:** Haplotipo ACCG del gen COMT y otros genes de COMT.
- **Genes que influyen en el desarrollo de la FM y en la personalidad:** polimorfismo DRD4 exon3.
- **Genes que influyen el desarrollo de la FM, síntomas graves y síntomas psicológicos en pacientes con FM:** gen SCN9A, gen TRPV2 y gen TRPV3.
- **Genes que influyen en el desarrollo de FM y sensibilidad al dolor:** haplotipos GCH1.
- **Genes que influyen en el desarrollo de FM y diversos síntomas:** gen Arkansas, y en las vías neuroplásticas BDNF-NTRK2-CREB1



Además, el polimorfismo de un solo nucleótido del gen catecol-O-metil transferasa (COMT) contribuye al desarrollo de la FM y a la gravedad de los síntomas; los genes dopaminérgicos pueden contribuir a la susceptibilidad genética a la FM; y, además, diversos estudios encontraron que ciertos microARN están asociados con la gravedad de los síntomas en pacientes con FM.

## **7. Discusión**

El objetivo general de esta revisión bibliográfica es, como se ha mencionado previamente, analizar la evidencia científica más reciente sobre las hipótesis etiopatogénicas que intentan explicar las diferentes disfunciones presentes en pacientes con FM. Para alcanzar dicho objetivo se llevó a cabo una búsqueda y análisis exhaustivo de estudios de tipo revisión sistemática y/o metaanálisis y de revisión publicados en los últimos 5 años.

En relación con la evaluación de la calidad de los doce estudios analizados, realizada por medio de un análisis de la calidad de las revistas en la que fueron publicados, ésta se encuentra entre calidad muy alta y media. De modo que, siete de las revistas presentan un nivel de calidad muy alto (58,59,61,62,64,66,67), una de ellas alto (68) y las cuatro restantes medio (57,60,63,65).

### **7.1. Resumen sobre las principales características y tipos de estudios**

Los estudios analizados en esta revisión han sido publicados en los últimos 5 años y se tratan de 3 revisiones sistemáticas, 4 revisiones sistemáticas con metaanálisis, 2 metaanálisis y 3 artículos de revisión.

Los estudios emplearon diversas bases de datos, siendo la más utilizada PubMed (57–64,66,67), pues fue empleada por los 10 estudios que aportaron datos sobre esto. Asimismo, utilizaron otras bases de datos como EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, MEDLINE, PsycINFO, Scopus, LILACS, Web of Knowledge y CINAHL. No obstante, dos estudios (65,68) no mostraron datos acerca de las bases de datos empleadas para llevar a cabo sus investigaciones.

Por otro lado, para llevar a cabo la búsqueda de artículos emplearon diversos criterios de inclusión y exclusión, estos fueron distintos en cada estudio, aunque generalmente coincidieron en limitar la fecha de publicación, idioma, tipos de estudios, criterios

empleados para diagnosticar la enfermedad, o criterios específicos de la condición a estudiar y el procedimiento llevado a cabo para ello.

## **7.2. Resumen sobre las características de los participantes**

En cuanto al número de participantes de cada uno de los estudios, que fueron citados sólo en 7 de los artículos (57–59,61,62,66,67), se observó que todos ellos presentan grupos grandes tanto de casos como de controles, pues el estudio de Lin et al. (57) es el que menos participantes tiene, con 156 casos y 147 controles. No obstante, los 5 artículos restantes (60,63–65,68) no muestran estos datos, no pudiendo concluir si las hipótesis obtenidas son o no extrapolables a la población total de pacientes con FM.

En relación con el sexo de los participantes, no se especifica en 8 de los artículos (60–66,68), por lo que tan solo 4 artículos lo indican (57–59,67). En todos los artículos en los que se señala este dato es mayor el número de mujeres que el de hombres. Tal como se ha descrito en la contextualización de este trabajo, esta patología es más prevalente en mujeres (10,14), por lo que las muestras tomadas en los diferentes estudios reflejan estos datos epidemiológicos.

Respecto a la edad de los participantes, únicamente ha sido mencionada en 4 de los artículos empleados (57–59,62), observándose que en todos ellos la media de edad se sitúa en torno a los 45 años, siendo el estudio de Joustra et al. (62) aquel con una edad media menor, 41,1 años, y el de Grayston et al. (59) aquel cuyos participantes eran de mayor edad, 47,8 años de media. Todos los estudios seleccionaron poblaciones cuya edad se situaba entre 40 y 49 años, obteniendo una media general de 44,4 años. Estos resultados concuerdan con el rango de edad en el que la FM presenta una mayor prevalencia tal y como se refleja en los estudios epidemiológicos publicados (10,14).

Referente a las características patológicas de los participantes, los 7 estudios (58,59,61,62,64,66,67) que mostraron datos acerca de los criterios diagnósticos empleados siguieron diferentes métodos, siendo los de ACR 1990 los más empleados. Asimismo, los criterios de ACR de 1990 y 2010 fueron indistintamente empleados en gran parte de los artículos, ocupando el segundo puesto entre los más utilizados para diagnosticar la FM. Por otra parte, aunque en menor medida, se han empleado los criterios ACR 2010 exclusivamente; el diagnóstico médico basado en la clínica y emisión de autoinformes; los criterios diagnósticos de la CIE-9; los criterios de dolor generalizado. A su vez, un artículo empleó encuestas para establecer el diagnóstico de los participantes y, también adoptó los criterios de Yonus y criterios de Masi (66). No

obstante, 5 artículos (57,60,63,65,68) no han aportado datos sobre los criterios empleados para el diagnóstico de la FM. Por lo tanto, a pesar de las pequeñas discrepancias y la falta de datos de estos últimos artículos, en su mayoría los estudios revisados muestran una gran concordancia en cuanto a los criterios diagnósticos aplicando los de la ACR de 1990 y su actualización del 2010, dado que son los validados actualmente para el diagnóstico de la FM (18).

### **7.3. Resumen sobre la condición experimental y procedimientos empleados**

Por lo que concierne a la condición experimental estudiada se han identificado 2 estudios (57,58) sobre las anomalías en la materia gris en pacientes con FM; 2 estudios (59,60) sobre la patología de fibras pequeñas mediante una biopsia de la piel o microscopía confocal corneal; 2 estudios (61,62) acerca de las alteraciones en vitaminas y minerales en plasma o suero; 3 artículos (63–65) sobre los mediadores inflamatorios alterados en plasma o sangre; 2 estudios (66,67) acerca de la asociación entre el trauma físico o psicológico y la FM, es decir, entre la FM y la exposición a diversos factores de estrés; y, 2 estudios (65,68) acerca de las alteraciones genéticas en pacientes diagnosticados con FM.

En cuanto a los procedimientos empleados para la verificación de las hipótesis, destacan: (i) para el estudio de la sensibilización central la metodología basada en VBM; (ii) para demostrar las disfunciones periféricas se realizó biopsia de piel o microscopía confocal corneal para hallar alteraciones en las fibras pequeñas; (iii) para el planteamiento de hipótesis sobre disfunciones endocrinas e inmunitarias, el análisis de plasma y suero fue el método más empleado; (iv) para la asociación del desarrollo de la FM con diversos factores de estrés ambiental se realizaron encuestas y entrevistas clínicas a los pacientes con FM; (v) para indagar en la influencia de los factores genéticos en FM se emplearon, principalmente, GWAS, análisis del ligamiento genético y análisis de microARN.

### **7.4. Resumen sobre las hipótesis etiopatogénicas de la FM**

Tras haber analizado los doce artículos identificados en esta revisión bibliográfica, se ha evidenciado que existen diversas hipótesis etiopatogénicas que intentan explicar la aparición de la FM.

En resumen, se puede afirmar que existe evidencia para las hipótesis que plantean disfunciones a nivel cerebral, anomalías a nivel periférico, en el sistema endocrino, en el sistema inmunitario, la influencia del estrés y de factores ambientales, y causas genéticas.

Todas las hipótesis son investigadas en al menos dos estudios, como es el caso de la sensibilización central, alteraciones del sistema musculoesquelético, asociación entre la exposición a factores de estrés y el desarrollo de FM, y la influencia de los factores genéticos; mientras que, para otras, tales como las disfunciones en el sistema endocrino y las alteraciones en el sistema inmune, se ha empleado un mayor número de estudios. Esto es debido a que algunos de estos estudios abordan varias hipótesis simultáneamente, como es el caso del estudio de Coskun Benlidayi (63), Peck et al. (65), Kaleycheva et al. (67) y Park y Lee (68).

Por consiguiente, se puede afirmar que existe concordancia entre los resultados obtenidos entre los diferentes estudios que analizan la misma hipótesis: el estudio de Lin et al. (57) y Shi et al. (58) para la sensibilización central; el estudio de Grayston et al. (59) y Martínez-Lavín (60) para las disfunciones en el sistema musculoesquelético; el estudio de Martins et al. (61) y Joustra et al. (62) para las alteraciones de los niveles de vitaminas y minerales en el sistema endocrino, así como los estudios de Coskun Benlidayi (63), Kaleycheva et al. (67) y Peck et al. (65) que coinciden en la asociación de alteraciones en el eje HPA y la FM; el estudio de Coskun Benlidayi (63), Andrés-Rodríguez et al. (64) y Peck et al. (65) en las alteraciones del sistema inmune; el estudio de Yavne et al. (66) y Kaleycheva et al. (67) en la influencia de los factores estresores; y, por último el estudio de Park y Lee (68) y Peck et al. (65), como detallaremos a continuación.

Sin embargo, los hallazgos encontrados relativos a las hipótesis relativas a la asociación entre las alteraciones del sistema endocrino y aquella relacionada con la influencia de los factores genéticos todavía no muestran una gran evidencia de la relación entre ellas y el desarrollo de la patología, sugiriendo que hay que seguir investigando acerca de dicha hipótesis.

En una discusión más detallada de los resultados cabe señalar en primer lugar, la hipótesis acerca de la presencia de **sensibilización central** y déficits en los mecanismos inhibitorios endógenos del dolor en pacientes con FM, 2 artículos (57,58) indagan sobre las alteraciones en la materia gris (GM) en pacientes con FM para respaldar dicha hipótesis. Los dos estudios encontraron que los pacientes

diagnosticados con FM muestran una disminución de la materia gris en diversas áreas cerebrales, estas son la corteza prefrontal medial (mPFC), la corteza cingulada posterior (PCC). Ambos coinciden en que las alteraciones en estas áreas de la red de modo predeterminado (DNM) se vinculan con la aparición de algunos síntomas frecuentes en FM, como pueden ser alteraciones en la modulación del dolor, deterioro cognitivo, ansiedad, depresión, insomnio, etc. Igualmente, la investigación de **Shi et al.** (58) detectó disminución de la GM en la corteza cingulada anterior (ACC), cuya alteración se relaciona con las alteraciones en el estado de ánimo; en la circunvolución hipocampal, vinculada a las alteraciones que provocan la disminución de la GM en la PCC y mPFC; y, por último, un aumento de la GM en el cerebelo que provoca un incremento de la densidad de las conexiones en el cerebelo y disminuyéndolas en el lóbulo frontal, estas alteraciones se relacionan con las funciones sensoriomotoras, cognitivas y emocionales y percepción dolorosa. Tales estudios permiten afirmar que el fenómeno de sensibilización central forma parte de las principales hipótesis etiopatogénicas de la FM, contando con un gran respaldo de evidencia científica; así como la relación existente entre las disfunciones en el SNC y en el procesamiento del dolor y la aparición de ciertos síntomas en los pacientes con FM.

En cuanto a la hipótesis relacionada con la presencia de **alteraciones a nivel periférico**, 2 de los estudios (59,60) investigan acerca de la patología de fibras pequeñas en pacientes con FM. Uno y otro concuerdan en que un elevado número de pacientes diagnosticados con FM padecen patología de fibras pequeñas, lo que causa alteraciones en la función de los vasos sanguíneos y esto a su vez produce dolor profundo y de características neuropáticas. Asimismo, el estudio de **Grayston et al.** (59) encontró disminución de la densidad de las fibras C, cambios en su función y estructura en los pacientes con FM, así como anomalías en las células de Schwann y en los axones periféricos. Igualmente, en el estudio de **Martínez-Lavín** (60) observaron que la presencia de dolor neuropático en FM puede deberse a alteraciones en los canales de sodio de los ganglios de la raíz dorsal, provocando que las neuronas de este ganglio sean hiperexcitables. Por tanto, parece poder afirmarse que los pacientes con FM presentan disfunciones periféricas a nivel del sistema musculoesquelético que, junto con las alteraciones en la sensibilización central, provocan una estimulación sostenida anormal por la presencia de anomalías en fibras periféricas, alteraciones en la regulación vasomotora, etc.

En relación con las **alteraciones en el sistema endocrino**, se analizaron 2 estudios (61,62) acerca de las alteraciones en los niveles de vitaminas y minerales, coincidiendo

en que diversas vitaminas se relacionan con el desarrollo de la FM. Ambos concuerdan en que el déficit de vitamina D está relacionado con la aparición de niveles de dolor más altos en estos pacientes. Además, el estudio de **Joustra et al.** (62) encontró correlación entre el desarrollo de la FM y otras vitaminas cuya alteración aumentó los síntomas en pacientes con FM. No obstante, uno y otro concuerdan en que la evidencia encontrada para estudiar esta relación es baja, no pudiendo establecer una relación clara entre las variaciones en los niveles de vitaminas y la aparición de FM. Por ello, es necesario seguir indagando en este aspecto, para tratar de establecer o descartar esta hipótesis.

De igual modo, tres estudios (63,65,67) mostraron otras alteraciones referentes al sistema endocrino. El estudio de **Coskun Benlidayi** (63) halló alteraciones en los niveles de leptina cerebroespinal y adinopectina, así como el estudio de **Kaleycheva et al.** (67) que encontró que las adaptaciones a situaciones de estrés alteran la producción de cortisol en el eje HPA. Además, la investigación de **Peck et al.** (65) se topó con un aumento de la hormona liberadora de corticotropina, liberada en mayor medida ante situaciones de estrés. Todas estas alteraciones parecen influir en la inflamación y aumento de la sensibilidad al dolor. Estos 3 estudios han demostrado que existe relación entre diversas alteraciones en el eje HPA que se relacionan con la FM, aumentando su disfunción ante estados de estrés. Esto puede crear una situación en la que una situación de estrés en un paciente con FM aumente el dolor y la inflamación, pudiendo dar lugar a una situación de más estrés, por lo que estas alteraciones tienen un papel muy importante en la etiopatogenia de la FM y deben ser más investigadas.

Por otra parte, 3 estudios (63–65) identificados en esta revisión investigan acerca de la hipótesis sobre las **alteraciones** que se producen **en el sistema inmune** en pacientes diagnosticados con FM, todos ellos concuerdan en que se produce un aumento de las citocina proinflamatoria IL-6. Asimismo, la investigación de **Coskun Benlidayi** (63) y la de **Peck et al** (65) coinciden en que en los pacientes con FM se produce un aumento de los niveles de IL-1, IL-8, TNF y sustancia P, todas ellas desencadenando neuroinflamación, fenómeno que va a influir en el aumento de dolor, y a la aparición de alodinia, hiperalgesia e inflamación. Además, los estudios de **Andrés Rodríguez et al.** (64) y **Peck et al.** (65) han establecido que en los pacientes con FM se produce un incremento de la IL-17 que aumenta la producción de citocinas, influyendo de este modo en la respuesta inflamatoria. Por otra parte, el estudio de **Coskun Benlidayi** (63) presentó hallazgos que no habían sido mencionados en los dos estudios previos (64,65), esto es, un aumento de la citocina IL-10 con una función antiinflamatoria, aumento de las quimiocinas quimioatrayentes, aumento de la leptina, disminución de

adinopectina, aumento del estrés oxidativo, mayor expresión de fibrinógeno y alteraciones en la distribución plaquetaria. Igualmente, sin coincidir con los descubrimientos de los otros estudios sobre la hipótesis inmunitaria, el de **Andrés Rodríguez et al.** (64) ha evidenciado un aumento de la citocina antiinflamatoria IL-4, compensando el incremento de las citocinas proinflamatorias mencionadas anteriormente. Por lo tanto, parece poder afirmarse que en los pacientes con FM se producen una serie de alteraciones inmunológicas que se pueden relacionar con la aparición de algunos de sus síntomas.

En cuanto a la hipótesis acerca de los **mecanismos asociados al estrés y factores ambientales** como influyentes en la aparición de los síntomas, los 2 estudios (66,67) que investigan esta condición coinciden en que la principal asociación se encuentra entre el trauma físico y la FM. Asimismo, ambos encontraron correlación entre el trauma psicológico y el desarrollo de FM. Como bien se recoge en el apartado 3.5. de contextualización de este trabajo, los factores de estrés ambientales tales como los traumas físicos, traumas de la infancia, abuso sexual, etc., muestran una asociación con la aparición de FM u otras patologías (26,28,29). Se plantea que tal asociación puede deberse a una alteración de la producción de cortisol en el eje hipotalámico pituitario adrenal (HPA), desencadenando adaptaciones a la respuesta al estrés.

Por último, se han revisado 2 estudios (65,68) que tratan de dar respuesta a la hipótesis sobre el papel de los **factores genéticos** en la etiopatogenia de la FM, ambos concuerdan en que existe relación entre el desarrollo de FM y diversos factores genéticos. Estas variantes genéticas se han asociado al desarrollo de FM, dolor, sensibilización central, síntomas cognitivos, ansiedad, alteraciones del sueño, etc. Asimismo, el estudio de **Park y Lee** (68) encontró que el polimorfismo de un solo nucleótido COMT, los genes dopaminérgicos y algunos microARN se relacionan con el desarrollo de la patología y la gravedad de los síntomas. Por lo tanto, parece existir una gran relación entre la asociación familiar y los diversos genes con el riesgo de padecer FM, y es por ello por lo que se debe seguir indagando en esta línea de investigación, pues cada vez son más los estudios que muestran relación entre los familiares de primer grado y el desarrollo de la patología estudiada.

## **7.5. Limitaciones del trabajo y recomendaciones**

### **7.5.1. Limitaciones del trabajo**

A continuación, se exponen las limitaciones con las que nos hemos encontrados a la hora de llevar a cabo esta revisión bibliográfica:

- La selección y análisis de los diferentes estudios fue llevada a cabo por un único evaluador, pudiendo dar lugar a errores en la comprensión de algún dato.
- En relación con los resultados obtenidos, es necesario considerar la diversidad de condiciones etiopatológicas a estudiar, y que la comparación que se realizó fue entre un número bajo de estudios que investigaron la misma hipótesis.
- No se ha encontrado ningún método estandarizado de evaluación de calidad de artículos de revisión bibliográfica, por lo que se ha empleado un método en el que en vez de evaluar la calidad del artículo se evalúa la calidad de la revista en la que éste es publicado.
- Considerando el tipo de estudios incluidos en las revisiones y/o metaanálisis identificadas en esta revisión bibliográfica, el hecho de que la mayoría sean estudios de casos y controles podría limitar el nivel de evidencia de las diferentes hipótesis recogidas.

### **7.5.2. Implicaciones para la práctica clínica**

Los resultados obtenidos en esta revisión bibliográfica han permitido profundizar y presentar una actualización sobre la etiología y los diversos factores que influyen en la etiopatogenia de la FM; así como sobre los cambios etiopatogénicos que se producen en los sujetos que padecen esta enfermedad. Teniendo en cuenta la relación entre el tratamiento de la FM y su etiopatogenia, el mayor conocimiento de ésta supone un avance en el tratamiento de esta patología.

### **7.5.3. Implicaciones para la investigación**

- De cara a futuras investigaciones, se podría afirmar la necesidad de ampliar el número de estudios prospectivos, así como establecer un mayor consenso en cuanto a los criterios específicos para el diagnóstico de sujetos con FM.
- A su vez, parece necesario un mayor número de estudios sobre la etiopatogenia de esta enfermedad puesto que sigue habiendo muchas líneas de investigación abiertas en las que no se ha podido llegar a una conclusión definitiva.



## 8. Conclusiones

- Dando respuesta al objetivo general de esta revisión se puede afirmar que los estudios analizados muestran una relación alta entre la FM y múltiples hipótesis. No obstante, las hipótesis relativas a la asociación de la FM con diversos factores genéticos y con alteraciones en los niveles de vitaminas y minerales, deben seguir siendo investigadas para poder llegar a una conclusión clara.
- Los tipos de estudios empleados en esta revisión fueron revisiones sistemáticas, revisiones sistemáticas con metaanálisis, metaanálisis y artículos de revisión. Todos ellos, publicados en los últimos 5 años.
- Los sujetos que participaron en los diferentes estudios fueron, principalmente, mujeres de entre 40 y 49 años diagnosticadas con FM las pertenecientes a los casos y con otras patologías los controles.
- Las investigaciones analizadas en esta revisión bibliográfica han sido publicadas en revistas que presentan una calidad alta.
- Existe evidencia científica que respalda la relación entre la presencia de sensibilización central y la FM, destacando la disminución de materia gris en algunas áreas cerebrales como la mPFC y la PCC que están altamente vinculadas con la aparición de algunos síntomas en FM.
- A nivel periférico se ha encontrado relación entre las disfunciones a nivel del sistema musculoesquelético y la presencia de clínica en pacientes con FM. Diversos estudios concuerdan en que muchos pacientes con FM padecen SFP, ocasionando, dolor profundo y de características neuropáticas, entre otros síntomas.
- Se ha encontrado una correlación entre las alteraciones del sistema endocrino y la etiopatogenia de la FM, tales como déficit de vitamina D y diversas alteraciones en el eje HPA.
- Existe evidencia científica que demuestra que hay diversas alteraciones del sistema inmune que influyen en la aparición de síntomas en pacientes con FM. Entre las más relevantes se encuentran el aumento de citocinas proinflamatorias, dando lugar a neuroinflamación.
- Existe evidencia científica que afirma la correlación entre la presencia de factores de estrés ambiental y el desarrollo de la FM.
- Se ha mostrado una relación entre diversos factores genéticos y el desarrollo de FM, pese a ello, es necesario seguir indagando en este aspecto.

## 9. Bibliografía

1. Causa JE, Sánchez Aldeguez J, Dalmau Santamaria I. La revisión bibliográfica, base de la investigación. 2017;4.
2. Torres-Fonseca, Antonio, López-Hernández, Daniel. Criterios para publicar artículos de revisión sistemática. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas [Internet]. 2014;19(3):393-399. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=47332498021>.
3. Inanici FF, Yunus MB. History of fibromyalgia: Past to present. Curr Pain Headache Rep. 2004;8(5):369-78.
4. Winfield JB. Fibromyalgia and Related Central Sensitivity Syndromes: Twenty-five Years of Progress. Semin Arthritis Rheum. 2007;36(6):335-8.
5. Sumpton JE, Moulin DE. Fibromyalgia. En: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2014 [citado 7 de abril de 2021]. p. 513-27. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702040863000333>
6. Belenguer R, Ramos-Casals M, Siso A, Rivera J. Clasificación de la fibromialgia. Revisión sistemática de la literatura. Reumatol Clínica. marzo de 2009;5(2):55-62.
7. ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. [citado 26 de abril de 2021]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/849253504>
8. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). 2019;160(1):9.
9. Bair MJ, Krebs EE. Fibromyalgia. Ann Intern Med. 2020;172(5):ITC33.
10. Cabo-Meseguer A, Cerdá-Olmedo G, Trillo-Mata JL. Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. Med Clínica Engl Ed. 2017;149(10):441-8.
11. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Mease P. Chronic widespread pain or fibromyalgia? That is the question. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011;25(2):131-2.
12. Kudlow PA, Rosenblat JD, Weissman CR, Cha DS, Kakar R, McIntyre RS, et al. Prevalence of fibromyalgia and co-morbid bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2015;188:134-42.

13. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(11):645-60.
14. Queiroz LP. Worldwide Epidemiology of Fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(8):356.
15. Castells X, Coscolla R, Sunyol R, et al. " ESTUDIO EPIFFAC " Impacto Familiar, Sociolaboral y Económico de Padecer Fibromialgia.
16. Rivera J, Alegre C, Ballina FJ, Carbonell J, Carmona L, Castel B, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clínica*. 2006;2:S55-66.
17. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. :7.
18. Galvez-Sánchez CM, Reyes del Paso GA. Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. *J Clin Med*. 2020;9(4):1219.
19. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for Clinical and Epidemiological Studies: A Modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2011;38(6):1113-22.
20. Moyano S, Kilstein JG, Alegre de Miguel C. Nuevos criterios diagnósticos de fibromialgia: ¿vinieron para quedarse? *Reumatol Clínica*. 2015;11(4):210-4.
21. Salaffi F, Di Carlo M, Farah S, Atzeni F, Buskila D, Ablin JN, et al. Diagnosis of fibromyalgia: comparison of the 2011/2016 ACR and AAPT criteria and validation of the modified Fibromyalgia Assessment Status. *Rheumatology*. 2020;59(10):3042-9.
22. Duque L, Fricchione G. Fibromyalgia and its New Lessons for Neuropsychiatry. *Med Sci Monit Basic Res*. 2019;25:169-78.
23. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(4):25.
24. Fernández Solà J. Síndromes de sensibilización central: hacia la estructuración de un concepto multidisciplinar. *Med Clínica*. 2018;151(2):68-70.

25. Cagnie B, Coppieters I, Denecker S, Six J, Danneels L, Meeus M. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(1):68-75.
26. Borchers AT, Gershwin ME. Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(2):100-51.
27. Staud R. Peripheral pain mechanisms in chronic widespread pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(2):155-64.
28. Clauw DJ. Fibromyalgia: A Clinical Review. *JAMA*. 2014;311(15):1547.
29. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in chronic pain states – Maybe it is all in their head. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(2):141-54.
30. Ayán Pérez CL, Martín V. Fibromialgia: diagnóstico y estrategias para su rehabilitación. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana; 2011.
31. Martínez-Martínez L-A, Mora T, Vargas A, Fuentes-Iniestra M, Martínez-Lavín M. Sympathetic Nervous System Dysfunction in Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, Irritable Bowel Syndrome, and Interstitial Cystitis: A Review of Case-Control Studies. *JCR J Clin Rheumatol*. 2014;20(3):146-50.
32. Prados G, Miró E. Fibromialgia y sueño: una revisión. *Rev Neurol*. :19.
33. Spaeth M, Rizzi M, Sarzi-Puttini P. Fibromyalgia and Sleep. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(2):227-39.
34. de Miquel CA, Campayo JG, Flórez MT, Arguelles JMG, Tarrio EB, Montoya MG, et al. Interdisciplinary consensus document for the treatment of fibromyalgia. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38:180-120.
35. Elizagaray García I, Muriente González J, Gil Martínez A. Educación al paciente con fibromialgia. Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados. *Rev Neurol*. 2016;62(02):49.
36. Ángel García D, Martínez Nicolás I, Saturno Hernández PJ. «Abordaje clínico de la fibromialgia: síntesis de recomendaciones basadas en la evidencia, una revisión sistemática». *Reumatol Clínica*. 2016;12(2):65-71.
37. Collado Cruz A, Cuevas Cuerda MD, Estrada Sabadell M-D, Flórez García MT, Giner Ruiz V, Marín López J, et al. Fibromialgia. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política

Social e Igualdad; 2011.

38. Bidonde J, Busch A, Bath B, Milosavljevic S. Exercise for Adults with Fibromyalgia: An Umbrella Systematic Review with Synthesis of Best Evidence. *Curr Rheumatol Rev*. 2014;10(1):45-79.
39. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Kim SY, Góes SM, et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. Cochrane Musculoskeletal Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [citado 21 de julio de 2021]; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012700>
40. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Webber SC, Musselman KE, Overend TJ, et al. Mixed exercise training for adults with fibromyalgia. Cochrane Musculoskeletal Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [citado 21 de julio de 2021]; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD013340>
41. Busch AJ, Barber KAR, Overend TJ, Peloso PMJ, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. Cochrane Musculoskeletal Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2007 [citado 21 de julio de 2021]; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003786.pub2>
42. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, Bidonde J, Schachter CL, Schafer LA, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. Cochrane Musculoskeletal Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [citado 21 de julio de 2021]; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010884>
43. Busch AJ, Webber SC, Brachaniec M, Bidonde J, Bello-Haas VD, Danyliw AD, et al. Exercise Therapy for Fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(5):358-67.
44. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [citado 21 de julio de 2021]; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011279.pub3>
45. Kim SY, Busch AJ, Overend TJ, Schachter CL, van der Spuy I, Boden C, et al. Flexibility exercise training for adults with fibromyalgia. Cochrane Musculoskeletal Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [citado 21 de julio de 2021]; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD013419>
46. Andrade A, Dominski FH, Sieczkowska SM. What we already know about the

effects of exercise in patients with fibromyalgia: An umbrella review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(6):1465-80.

47. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Salaffi F, Cazzola M, Benucci M, Mease PJ. Multidisciplinary approach to fibromyalgia: What is the teaching? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(2):311-9.

48. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-28.

49. Araújo FM, DeSantana JM. Physical therapy modalities for treating fibromyalgia. *F1000Research*. 2019;8:2030.

50. Bazzichi L, Giacomelli C, Consensi A, Giorgi V, Batticciotto A, Franco MD, et al. One year in review 2020: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;6.

51. Megía García Á, Serrano-Muñoz D, Bravo-Esteban E, Ando Lafuente S, Avendaño-Coy J, Gómez-Soriano J. Efectos analgésicos de la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea en pacientes con fibromialgia: una revisión sistemática. *Aten Primaria*. a 2019;51(7):406-15.

52. About the Cochrane Library | Cochrane Library [Internet]. [citado 5 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-library>

53. PubMed [Internet]. PubMed. [citado 5 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

54. jjperez\_admin. Recursos Científicos [Internet]. FECYT. 2014 [citado 5 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.fecyt.es/es/recurso/recursos-cientificos>

55. What is Scopus about? - Scopus: Access and use Support Center [Internet]. [citado 5 de mayo de 2021]. Disponible en: [https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a\\_id/15100/supporthub/scopus/session/L2F2LzEvdGltZS8xNjIwMjQxMTY0L2dlbi8xNjIwMjQxMTY0L3NpZC9mVU41YTNTOHlxV01KdHludm0xUIQwTWN5c3p6WmdBVmZlZW0xT0E1c3g5ZmJNTnRESjM1Tk4UHIWVU9NY0pYaklyM0pRNfV0VG5TMTIJRmpSRWtnSkpjbndMbJAwOVJKSjZVc3N3OCU3RWthNk16VE1oNDZkMk90dyUyMSUyMQ%3D%3D/](https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/15100/supporthub/scopus/session/L2F2LzEvdGltZS8xNjIwMjQxMTY0L2dlbi8xNjIwMjQxMTY0L3NpZC9mVU41YTNTOHlxV01KdHludm0xUIQwTWN5c3p6WmdBVmZlZW0xT0E1c3g5ZmJNTnRESjM1Tk4UHIWVU9NY0pYaklyM0pRNfV0VG5TMTIJRmpSRWtnSkpjbndMbJAwOVJKSjZVc3N3OCU3RWthNk16VE1oNDZkMk90dyUyMSUyMQ%3D%3D/)

56. EBSCO Help [Internet]. [citado 5 de mayo de 2021]. Disponible en: [http://support.ebsco.com/help/index.php?help\\_id=DB:62#A](http://support.ebsco.com/help/index.php?help_id=DB:62#A)

57. Lin C, Lee S-H, Weng H-H. Gray Matter Atrophy within the Default Mode Network of Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies. *BioMed Res Int*. 2016;2016:1-9.
58. Shi H, Yuan C, Dai Z, Ma H, Sheng L. Gray matter abnormalities associated with fibromyalgia: A meta-analysis of voxel-based morphometric studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):330-7.
59. Grayston R, Czanner G, Elhadd K, Goebel A, Frank B, Üçeyler N, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(5):933-40.
60. Martínez-Lavín M. Fibromyalgia and small fiber neuropathy: the plot thickens! *Clin Rheumatol*. 2018;37(12):3167-71.
61. Martins YA, Cardinali CAEF, Ravanelli MI, Brunaldi K. Is hypovitaminosis D associated with fibromyalgia? A systematic review. *Nutr Rev*. 2020;78(2):115-33.
62. Joustra ML, Minovic I, Janssens KAM, Bakker SJL, Rosmalen JGM. Vitamin and mineral status in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis. Lee JE, editor. *PLOS ONE*. 2017;12(4):e0176631.
63. Coskun Benlidayi I. Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2019;39(5):781-91.
64. Andrés-Rodríguez L, Borràs X, Feliu-Soler A, Pérez-Aranda A, Angarita-Osorio N, Moreno-Peral P, et al. Peripheral immune aberrations in fibromyalgia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Brain Behav Immun*. 2020;87:881-9.
65. Peck MM, Maram R, Mohamed A, Ochoa Crespo D, Kaur G, Ashraf I, et al. The Influence of Pro-inflammatory Cytokines and Genetic Variants in the Development of Fibromyalgia: A Traditional Review. *Cureus [Internet]*. 2020 [citado 6 de julio de 2021]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/39458-the-influence-of-pro-inflammatory-cytokines-and-genetic-variants-in-the-development-of-fibromyalgia-a-traditional-review>
66. Yavne Y, Amital D, Watad A, Tiosano S, Amital H. A systematic review of precipitating physical and psychological traumatic events in the development of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):121-33.

67. Kaleycheva N, Cullen AE, Evans R, Harris T, Nicholson T, Chalder T. The role of lifetime stressors in adult fibromyalgia: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Psychol Med.* 2021;51(2):177-93.
68. Park D-J, Lee S-S. New insights into the genetics of fibromyalgia. *Korean J Intern Med.* 2017;32(6):984-95.



## 10. Anexos

### Anexo 1. Resumen de las revisiones sistemáticas y/o metaanálisis analizadas

Autor (Año)	Tipo de estudio (artículos empleados)	Características de los estudios	Características de los participantes	Condición experimental y procedimientos empleados	Resultados obtenidos
Lin et al. (2016) (57)	Metaanálisis (7 artículos)	<p><b>Bases de datos:</b> PubMed desde enero de 2000 hasta diciembre de 2015.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> artículos por pares con texto completo recuperable; pacientes diagnosticados con FM y controles sanos; técnica VBM en el análisis anatómico realizado en todo el cerebro; coordenadas de picos disponibles en el Montreal Neurologic Institute o en el</p>	<p><b>Número participantes:</b> 303</p> <p><b>Sexo:</b> 300 mujeres y 3 hombres.</p> <p><b>Edad <math>\Sigma</math>:</b> 44,1 años.</p> <p><b>Criterios diagnósticos:</b> no aporta datos.</p>	<p><b>Condición experimental:</b> anomalías en la materia gris (GM).</p> <p><b>Procedimiento:</b> morfometría basada en el voxel (VBM).</p>	Disminución de la materia gris en la corteza prefrontal medial izquierda (mPFC) y corteza cingulada posterior dorsal derecha (dPCC) que se extiende a la corteza cingulada media posterior.

Revisión bibliográfica sobre las hipótesis etiopatogénicas de la fibromialgia.

		espacio estereotáctico de Talairach y Tournoux.			
<b>Shi et al. (2016) (58)</b>	Metaanálisis (7 artículos)	<p><b>Base de datos:</b> PubMed, incluyendo artículos desde enero de 2000 hasta septiembre de 2015.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> pacientes que cumplen los criterios ACR para FM; un VBM realizado una comparación de pacientes y controles sanos; análisis de todo el cerebro; estudio escrito y publicado en inglés.</p>	<p><b>Número participantes:</b> 306</p> <p><b>Sexo:</b> 279 mujeres y 27 hombres.</p> <p><b>Edad</b> <math>\Sigma</math>: 44,55 años.</p> <p><b>Criterios diagnósticos:</b> ACR (no especifica año).</p>	<p><b>Condición experimental:</b> anomalías en la materia gris (GM).</p> <p><b>Procedimiento:</b> morfometría basada en el voxel (VBM).</p>	Disminución de la materia gris en la corteza cingulada anterior, en la corteza cingulada posterior y en la circunvolución hipocampal. Asimismo, se encontró un aumento de materia gris en el cerebelo.
<b>Grayston et al. (2018) (59)</b>	Revisión sistemática y metaanálisis (8 artículos)	<p><b>Bases de datos:</b> MEDLINE, EMBASE, Pubmed, Web of Science, CINAHL y Cochrane Library.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> estudios originales que muestran datos de prevalencia</p>	<p><b>Número participantes:</b> 604</p> <p><b>Sexo:</b> 389 mujeres y 72 hombres, faltando datos de algunos estudios.</p> <p><b>Edad</b> <math>\Sigma</math>: 47,8 años.</p>	<p><b>Condición experimental:</b> patología de fibras pequeñas (SFP).</p> <p><b>Procedimiento:</b> biopsia de piel o</p>	Alta prevalencia de patología de fibras pequeñas en pacientes diagnosticados con FM.

Revisión bibliográfica sobre las hipótesis etiopatogénicas de la fibromialgia.

		<p>SFP dentro de una población con FM; pacientes diagnosticados según los criterios ACR; que incluyan la evaluación de fibras nerviosas pequeñas mediante biopsia de piel, microscopía corneal o imagen de láser Doppler, microneurografía o prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> estudios que no sean en humanos; si no informan sobre la prevalencia SFP en pacientes con FM; artículos que no estén en inglés.</p>	<p><b>Criterios diagnósticos:</b> ACR 1990 o 2010 indistintamente.</p>	<p>microscopía confocal corneal</p>	
<p><b>Martínez-Lavín (2018) (60)</b></p>	<p>Artículo de revisión (38 artículos)</p>	<p>Se ha revisado el contenido de los artículos encontrados en PubMed.</p>	<p><b>Número participantes:</b> no aporta datos.  <b>Sexo:</b> no aporta datos.  <b>Edad <math>\Sigma</math>:</b> no aporta datos.</p>	<p><b>Condición experimental:</b> neuropatía de fibras pequeñas.</p>	<p>Relación entre la FM y la presencia de neuropatía de fibras pequeñas.</p>

Revisión bibliográfica sobre las hipótesis etiopatogénicas de la fibromialgia.

			<b>Criterios diagnósticos:</b> no aporta datos.	<b>Procedimiento:</b> biopsias de piel y microscopía confocal corneal.	
<b>Martins et al. (2019) (61)</b>	Revisión sistemática (26 artículos)	<b>Bases de datos:</b> PubMed, LILACS, Scopus, Cochrane library y EMbase Artículos publicados en inglés, español o portugués entre enero del 2000 y julio de 2018. <b>Criterios de inclusión:</b> artículos con resumen y texto completo, ensayos clínicos con humanos diagnosticados de FM y medición de los niveles séricos de vitamina D <b>Se excluyeron:</b> editoriales, informes de casos, capítulos de libros, cartas, notas y conferencias.	<b>Número participantes:</b> 1706 <b>Sexo:</b> no aporta datos. <b>Edad <math>\Sigma</math>:</b> no aporta datos. <b>Criterios diagnósticos:</b> ACR 1990, ACR 2010, ACR 1990 o 2010 indistintamente, CIE-9.	<b>Condición experimental:</b> hipovitaminosis D. <b>Procedimiento:</b> medición de los niveles plasmáticos de 25 (OH) D3.	Déficit de vitamina D en pacientes diagnosticados con FM. Además, mostró mejoras en los pacientes con suplementación de vitamina D.

Revisión bibliográfica sobre las hipótesis etiopatogénicas de la fibromialgia.

<p><b>Joustra et al. (2017) (62)</b></p>	<p>Revisión sistemática y metaanálisis (45 artículos)</p>	<p><b>Bases de datos:</b> PubMed, EMBASE, Web of Knowledge y PsycINFO de artículos publicados entre el 1 de enero de 1990 y el 1 de marzo de 2017.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> pacientes diagnosticados con FM según los criterios ACR 1990 o de Síndrome de fatiga crónica (SFC) según los criterios diagnósticos del Centro Internacional de Control de Enfermedades (CDC).; pacientes adultos; estudios observacionales o transversales de casos y controles, estudios de cohortes y ensayos clínicos aleatorios (ECA).</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> informes de casos, cohortes</p>	<p><b>Número participantes:</b> 2008</p> <p><b>Sexo:</b> no aporta datos.</p> <p><b>Edad <math>\Sigma</math>:</b> 41,1 años.</p> <p><b>Criterios diagnósticos:</b> ACR 1990.</p>	<p><b>Condición experimental:</b> vitaminas y minerales.</p> <p><b>Procedimiento:</b> estudio de vitaminas y minerales en plasma o suero.</p>	<p>En el estudio se encontró que diversas vitaminas están relacionadas con el desarrollo de FM: déficit de vitamina D; disminución de los niveles de vitamina E, vitamina B1, manganeso, vitamina A y magnesio; aumento de zinc.</p> <p>Por otra parte, en el metaanálisis solo se encontró disminución de los niveles de vitamina E.</p>
--	---	--	--	---	---

Revisión bibliográfica sobre las hipótesis etiopatogénicas de la fibromialgia.

		clínicas sin controles adecuados, revisiones sistemáticas, opiniones de expertos y otros diseños de estudios.			
<b>Coskun Benlidayi (2019) (63)</b>	Revisión sistemática (69 artículos)	<p><b>Bases de datos:</b> PubMed, MEDLINE y Web of Science.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> estudios observacionales, ensayos controlados aleatorizados y estudios de casos y controles; estudios publicados en inglés y publicados desde los últimos 7 años hasta el 9 de septiembre de 2018.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> informes de casos, estudios con animales, artículos de revisión, editoriales, cartas, artículos de conferencias y datos no publicados.</p>	<p><b>Número participantes:</b> no aporta datos.</p> <p><b>Sexo:</b> no aporta datos.</p> <p><b>Edad <math>\Sigma</math>:</b> no aporta datos.</p> <p><b>Criterios diagnósticos:</b> no aporta datos.</p>	<p><b>Condición experimental:</b> mediadores inflamatorios.</p> <p><b>Procedimiento:</b> análisis de los mediadores inflamatorios en plasma o suero.</p>	Aumento de diversas citocinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IL-6, IL-8), sustancia P y otros factores neurotróficos; de la citocina antiinflamatoria IL-10; quimiocinas quimioatrayentes; leptina cerebroespinal; estrés oxidativo; mayor expresión de fibrinógeno; y aumento de la proporción de plaquetas a linfocitos.

Revisión bibliográfica sobre las hipótesis etiopatogénicas de la fibromialgia.

<p><b>Andrés-Rodríguez et al. (2019) (64)</b></p>	<p>Revisión sistemática y metaanálisis (43 artículos)</p>	<p><b>Bases de datos:</b> PubMed, EMBASE, PsycINFO, Scopus, Cochrane Library y Web of Science de artículos publicados entre enero de 1990 y diciembre de 2017.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> estudios de control aleatorizados, ensayos de control no aleatorizados, estudios de cohorte, estudios de casos y controles con un grupo control sano; estudios publicados en inglés, español, francés o alemán; pacientes diagnosticados de FM según los criterios ACR 1990 o 2010; adultos; biomarcadores inmunes periféricos.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> estudios que examinaron muestras diferentes a suero y</p>	<p><b>Número participantes:</b> no aporta datos.</p> <p><b>Sexo:</b> no aporta datos.</p> <p><b>Edad <math>\Sigma</math>:</b> no aporta datos.</p> <p><b>Criterios diagnósticos:</b> ACR 1990 o 2010 indistintamente.</p>	<p><b>Condición experimental:</b> biomarcadores inmunes periféricos.</p> <p><b>Procedimiento:</b> estudio de biomarcadores inmunes en plasma o suero.</p>	<p>Aumento de los niveles de algunas citocinas proinflamatorias (IL-6, IL17A, IL-4), así como incremento de los fenotipos de macrófagos M1, CMI, IRS y CIRS.</p>
---	---	--	---	---	--

Revisión bibliográfica sobre las hipótesis etiopatogénicas de la fibromialgia.

		plasma; pacientes con afecciones comórbidas diferentes de trastorno depresivo mayor; aquellos estudios que no incluyen grupo control.			
<b>Peck et al. (2020) (65)</b>	Artículo de revisión	No aporta estos datos.	<b>Número participantes:</b> no aporta datos. <b>Sexo:</b> no aporta datos. <b>Edad <math>\Sigma</math>:</b> no aporta datos. <b>Criterios diagnósticos:</b> no aporta datos.	<b>Condición experimental:</b> citocinas proinflamatorias y variantes genéticas. <b>Procedimiento:</b> análisis de los mediadores inflamatorios en plasma o suero.	Aumento de los niveles de diversas citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, IL-8. Además, incremento de los niveles de TNF- $\alpha$ , sustancia P y hormona liberadora de corticotropina. Por último, se ha encontrado relación entre una serie de genes y el desarrollo de FM.
<b>Yavne et al. (2018) (66)</b>	Revisión sistemática	<b>Bases de datos:</b> PubMed y Cochrane Library.	<b>Número participantes:</b> 52013	<b>Condición experimental:</b>	El trauma físico juega un papel importante en



Revisión bibliográfica sobre las hipótesis etiopatogénicas de la fibromialgia.

	(43 artículos)	<p><b>Criterios de inclusión:</b> estudios transversales, de casos y controles, de cohortes y de revisión sistemática.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> artículos en los que no se hace diferenciación entre trauma físico y psicológico, estudios previos a 1990 o cuya muestra fuese menor a 20 sujetos.</p>	<p><b>Sexo:</b> no aporta datos.</p> <p><b>Edad <math>\Sigma</math>:</b> no aporta datos.</p> <p><b>Criterios diagnósticos:</b> ACR 1990, ACR 2010, ACR 1990 o 2010 indistintamente, ACR 1990 modificados, diagnóstico por clínica/autoinformes, CIE-9, criterios de dolor generalizado, encuestas, criterios Yonus y Masi.</p>	<p>asociación entre trauma físico y/o psicológico con FM.</p> <p><b>Procedimiento:</b> análisis de estudios retrospectivos y prospectivos a través de datos de entrevistas clínicas y encuestas.</p>	<p>la aparición de FM. Asimismo, se observó que existe relación entre el trauma psicológico y la aparición de FM.</p>
<b>Kaleycheva et al. (2021) (67)</b>	Revisión sistemática y metaanálisis (20 artículos)	<p><b>Bases de datos:</b> Embase, Medline, PsycINFO, PubMed y Web of Science de artículos publicados hasta enero de 2018.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> estudios de casos y controles publicados en inglés, publicaciones completas en una revista científica por pares, estudios que evalúen al</p>	<p><b>Número participantes:</b> 293492</p> <p><b>Sexo:</b> 183282 mujeres y 110210 hombres.</p> <p><b>Edad <math>\Sigma</math>:</b> no aporta datos.</p> <p><b>Criterios diagnósticos:</b> ACR (no especifican año), diagnóstico médico, diagnóstico autoinformado, diagnóstico por puntos sensibles.</p>	<p><b>Condición experimental:</b> factores de estrés ambientales.</p> <p><b>Procedimiento:</b> evaluación para conocer acontecimientos estresantes.</p>	<p>Se encontró vinculación entre la exposición a factores de estrés ambiental y FM.</p>

Revisión bibliográfica sobre las hipótesis etiopatogénicas de la fibromialgia.

		<p>menos un tipo de factor estresante, estudios con un grupo control, estudios en adultos diagnosticados con FM según cualquier criterio.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> estudios sin grupo control, disertaciones y resúmenes de congresos.</p>			
<b>Park y Lee (2017) (68)</b>	Artículo de revisión (26 artículos)	<p>En este artículo de revisión tradicional se analizan artículos actuales sobre la etiopatogenia de la FM. Algunos de ellos son estudios de casos y controles, mientras que muchos otros carecen de grupo control.</p>	<p><b>Número participantes:</b> no aporta datos.</p> <p><b>Sexo:</b> no aporta datos.</p> <p><b>Edad <math>\Sigma</math>:</b> no aporta datos.</p> <p><b>Criterios diagnósticos:</b> no aporta datos.</p>	<p><b>Condición experimental:</b> genética.</p> <p><b>Procedimiento:</b> Estudios de asociación de todo el genoma (GWAS), análisis de variantes de número de copias (CNV), análisis de ligamiento genético, análisis de microARN.</p>	Asociación entre diversos factores genéticos relacionados con la sensibilidad al dolor y el desarrollo de FM; aparición de FM mayor entre pacientes de primer grado y relación entre la FM y diversos polimorfismos genéticos.
<p><math>\Sigma</math>: Media, ACR: American College of Rheumatology, CIE-9: , FM: Fibromialgia, TNF: Factor de Necrosis Tumoral, IL: Interleucina, SFP: Patología de Fibras Pequeñas, CMI: Inmunidad Mediada por Células, CIRS: Sistema Inmunorregulador Compensatorio,</p>					

Revisión bibliográfica sobre las hipótesis etiopatogénicas de la fibromialgia.

**SFC: Síndrome de Fatiga Crónica, CDC: Centro Internacional de Control de Enfermedades, ECA: Ensayos clínicos aleatorios, VBM: Morfometría Basada en el Vóxel, mPFC: corteza prefrontal medial izquierda, dPCC: Corteza Cingulada Posterior Dorsal derecha, GWAS: Estudio de Asociación de Todo el Genoma, CNV: Análisis de Variantes de Número de Copias**